

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

Pr**VENTOLIN**[®] **DISKUS**[®]

sulfate de salbutamol en poudre sèche pour inhalation

200 µg de salbutamol/coque

Bronchodilatateur
(stimulant des récepteurs β_2 -adrénergiques)

GlaxoSmithKline Inc.
7333 Mississauga Road
Mississauga (Ontario)
L5N 6L4

Date de révision :
3 octobre 2007

Numéro de contrôle : 115262

©2007 GlaxoSmithKline Inc. Tous droits réservés.

®**VENTOLIN** et **DISKUS** sont des marques déposées, utilisées sous licence par GlaxoSmithKline Inc.

3 octobre 2007

Page 1 de 25

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	4
EFFETS INDÉSIRABLES	7
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	8
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....	10
SURDOSAGE	11
MODE D’ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	12
ENTREPOSAGE ET STABILITÉ	13
PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	13
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....	14
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	14
ESSAIS CLINIQUES	15
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE	17
TOXICOLOGIE	18
RÉFÉRENCES	21
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR.....	22

Pr**VENTOLIN**[®] **DISKUS**[®]

sulfate de salbutamol en poudre sèche pour inhalation
200 µg de salbutamol/coque

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Présentation et concentration	Ingrédients non médicinaux cliniquement importants
Inhalation	Poudre pour inhalation/200 µg de salbutamol	Lactose (qui renferme des protéines du lait)

Pour obtenir une liste complète, veuillez consulter la SECTION PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

VENTOLIN[®] (sulfate de salbutamol) DISKUS[®] en poudre pour inhalation est indiqué pour :

- le traitement symptomatique et la prévention du bronchospasme attribuable à l'asthme bronchique, à une bronchite chronique ou à toute autre affection bronchopulmonaire chronique dans laquelle le bronchospasme constitue un facteur aggravant;
- la prévention du bronchospasme induit par l'effort.

Pédiatrie (< 4 ans) :

L'innocuité et l'efficacité de ce médicament n'ont pas été établies chez les enfants de moins de 4 ans.

CONTRE-INDICATIONS

- Les patients présentant une hypersensibilité connue ou soupçonnée à un ou plusieurs des composants du produit. Pour obtenir une liste complète, veuillez consulter la section PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT de la monographie du produit.
- Les patients aux prises avec des réactions allergiques au lactose (qui renferme des protéines du lait) ou au lait à médiation par les IgE.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Généralités

Le patient doit toujours avoir sur lui VENTOLIN[®] DISKUS[®] en poudre pour inhalation pour pouvoir l'utiliser immédiatement dans le cas d'une crise d'asthme. Si le traitement n'améliore pas de façon significative les symptômes du patient ou si l'état de celui-ci se détériore, il faut consulter un médecin qui verra à changer le plan de traitement. Si la dyspnée est aiguë ou s'aggrave rapidement, il convient de consulter un médecin immédiatement.

Usage d'anti-inflammatoires

Conformément à la pratique actuelle en matière de traitement de l'asthme, un anti-inflammatoire (un corticostéroïde, p. ex.) doit être ajouté au schéma thérapeutique si VENTOLIN[®] (sulfate de salbutamol) DISKUS[®] en poudre pour inhalation doit être utilisé plus de trois fois par semaine (excluant son utilisation pour prévenir le bronchospasme induit par l'effort). Il est essentiel que le médecin informe le patient que son état de santé devra être évalué plus à fond si jamais son asthme s'aggrave (voir la section POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Cardiovasculaire

Chez certains patients, tout agoniste des récepteurs β_2 -adrénergiques, y compris le sulfate de salbutamol, peut avoir des effets cardiaques importants du point de vue clinique. La prudence est donc de mise chez les patients qui souffrent de troubles cardiovasculaires, tout particulièrement d'insuffisance coronarienne, d'arythmie ou d'hypertension. Une attention et une surveillance particulières s'imposent quand le médicament est administré à des patients présentant une sténose hypertrophique sous-aortique, car le gradient de pression entre le ventricule gauche et l'aorte peut augmenter, accroissant ainsi la charge de travail imposée au ventricule gauche.

Des décès ont été signalés à la suite d'un usage excessif de sympathomimétiques en inhalation chez des patients souffrant d'asthme. La cause exacte de ces décès demeure inconnue, bien qu'on soupçonne un arrêt cardiaque secondaire à la survenue inattendue d'une crise d'asthme sévère, et à l'hypoxie qui s'en est suivie.

Endocrinien/métabolisme

Effets métaboliques

À l'exemple d'autres agents β -adrénergiques, le sulfate de salbutamol peut induire des altérations métaboliques réversibles, comme une hypokaliémie potentiellement grave, particulièrement après l'administration par nébulisation et tout spécialement après l'administration par perfusion. Une attention particulière s'impose dans les cas d'asthme aigu sévère, car un traitement concomitant par des dérivés xanthiques, des corticostéroïdes ou des diurétiques, tout comme une hypoxie, peuvent aggraver l'hypokaliémie. Chez les patients digitalisés, l'hypokaliémie augmentera la prédisposition aux arythmies. Il est donc recommandé, en pareils cas, de surveiller les concentrations sériques de potassium.

On doit aussi faire preuve de prudence chez les patients atteints de diabète sucré, car le salbutamol peut provoquer une hyperglycémie réversible quand il est administré par nébulisation, et tout particulièrement par perfusion. Il est possible que les patients diabétiques ne puissent compenser cet effet. Des cas d'acidocétose ont été signalés. L'administration concomitante de corticostéroïdes peut exacerber cet effet.

La prudence s'impose chez les patients qui présentent une hyperthyroïdie.

Hypersensibilité

Une réaction d'hypersensibilité immédiate peut survenir après l'administration de sulfate de salbutamol, comme en font foi les rares cas d'urticaire, d'œdème de Quincke, d'éruption cutanée, de bronchospasme, d'hypotension, d'anaphylaxie et d'œdème oropharyngé.

La prudence s'impose chez les patients qui présentent une réponse particulièrement accrue aux amines sympathomimétiques.

Neurologique

La prudence s'impose chez les patients qui présentent des troubles convulsifs.

Respiratoire

VENTOLIN[®] DISKUS[®] en poudre pour inhalation peut provoquer un bronchospasme paradoxal pouvant menacer la vie du patient. Lorsqu'un bronchospasme paradoxal survient, on doit cesser immédiatement l'administration du médicament et instaurer un traitement de remplacement.

Populations particulières

Femmes enceintes : Le salbutamol est utilisé couramment depuis de nombreuses années chez l'être humain, sans conséquence grave apparente. Toutefois, aucune étude adéquate et bien contrôlée n'a été menée chez la femme enceinte, et il existe peu de publications relatives à l'innocuité du médicament durant les premiers stades de la grossesse. L'administration de médicaments pendant la grossesse ne doit être envisagée que si les avantages anticipés pour la mère sont plus importants que les risques possibles pour le fœtus (voir la section TOXICOLOGIE, Tératogénicité).

Au cours de l'utilisation post-commercialisation du salbutamol à l'échelle mondiale, de rares cas de malformations congénitales touchant différentes parties du corps, y compris des fissures palatines et des malformations des membres, ont été signalés chez les enfants de patientes ayant reçu cet agent. Certaines de ces patientes prenaient plusieurs médicaments durant leur grossesse. Comme on n'a pu dégager aucun profil à partir des malformations signalées et que le taux de référence des malformations congénitales est de 2 à 3 %, aucun lien ne peut être établi avec la prise de salbutamol.

Travail et accouchement : Comme les agonistes β -adrénergiques peuvent entraver les contractions utérines, l'utilisation de VENTOLIN[®] DISKUS[®] en poudre pour inhalation pour soulager le bronchospasme au cours du travail doit être réservée uniquement aux patientes chez qui les bienfaits du traitement l'emportent clairement sur les risques.

Femmes qui allaitent : On ne sait pas si le sulfate de salbutamol est excrété dans le lait maternel consécutivement à l'inhalation de doses recommandées. Comme certaines études effectuées chez l'animal ont montré que ce médicament pouvait être tumorigène, on doit prendre la décision d'arrêter soit le traitement, soit l'allaitement, selon l'importance que revêt la prise du médicament pour la santé de la mère. On ignore toutefois si le sulfate de salbutamol présent dans le lait maternel exerce des effets nocifs sur le nouveau-né.

Pédiatrie : Chez l'enfant, l'usage de ce dispositif d'inhalation dépend de la capacité de l'enfant à apprendre le maniement du dispositif. Lorsque l'enfant inhale le médicament, il doit être assisté ou surveillé par un adulte qui sait comment utiliser correctement le dispositif d'administration.

Chez l'enfant, l'usage du médicament a été associé à l'hyperactivité dans de rares cas. On a signalé, à l'occasion, des troubles du sommeil, des hallucinations ou des cas de psychose atypique.

L'innocuité et l'efficacité de ce médicament n'ont pas été établies chez les enfants de moins de 4 ans.

Gériatrie : Comme avec d'autres β_2 -agonistes, la prudence s'impose lorsqu'on administre VENTOLIN[®] DISKUS[®] à des patients âgés présentant des affections cardiovasculaires concomitantes qui pourraient s'aggraver sous l'effet de cette classe de médicaments.

Surveillance et épreuves de laboratoire

Conformément à la pratique actuelle en matière de traitement de l'asthme, la réponse du patient au traitement doit être suivie selon les signes cliniques et à l'aide d'épreuves fonctionnelles respiratoires.

Surveillance de la maîtrise de l'asthme

Si l'effet de VENTOLIN[®] DISKUS[®] en poudre pour inhalation ne dure pas au moins trois heures, à une dose qui était auparavant efficace, il y a détérioration de l'état du patient. On doit alors communiquer immédiatement avec un médecin. Les patients doivent être avisés de ne jamais prendre plus que la dose recommandée.

Un usage accru d'agonistes β_2 -adrénergiques en inhalation à délai d'action rapide et à courte durée d'action pour maîtriser les symptômes traduit généralement une détérioration de la maîtrise de l'asthme et commande la réévaluation du plan de traitement. En cas d'aggravation de l'asthme, il ne convient pas d'accroître l'usage du β_2 -agoniste seulement, surtout pendant une période prolongée. Si la dyspnée est aiguë ou s'aggrave rapidement, un

médecin doit être consulté immédiatement. Comme une détérioration soudaine ou progressive de la maîtrise de l'asthme est susceptible de mettre la vie du patient en danger, il faut réévaluer le plan de traitement et envisager d'instaurer une corticothérapie (voir la section POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

EFFETS INDÉSIRABLES

Aperçu des effets indésirables du médicament

Comme pour d'autres traitements bronchodilatateurs en inhalation, la possibilité de survenue d'un bronchospasme paradoxal doit toujours être présente à l'esprit. Le cas échéant, le traitement doit être immédiatement interrompu et remplacé par un autre.

Une hypokaliémie potentiellement grave peut être causée par les β_2 -agonistes, principalement s'ils sont administrés par voie parentérale ou par nébulisation (voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Endocrinien/métabolisme).

Une vasodilatation périphérique et une faible augmentation compensatrice de la fréquence cardiaque peuvent survenir chez certains patients. Des cas d'arythmies cardiaques (y compris fibrillation auriculaire, tachycardie supraventriculaire et extrasystoles) ont été signalés, habituellement chez des patients prédisposés.

La nature des effets indésirables du salbutamol est similaire à celle des effets indésirables provoqués par les autres sympathomimétiques, la fréquence de certains effets cardiovasculaires étant toutefois plus faible avec le salbutamol.

La nervosité et les tremblements sont d'autres effets indésirables associés au salbutamol. Chez certains patients, le salbutamol en inhalation pourrait causer de légers tremblements des muscles squelettiques, surtout au niveau des mains. Cet effet est commun à tous les stimulants des récepteurs β_2 -adrénergiques. Au cours des premiers jours, l'organisme s'adapte et les tremblements disparaissent généralement à mesure que le traitement se poursuit.

De plus, le salbutamol, tout comme les autres agents sympathomimétiques, peut entraîner des effets indésirables tels que : somnolence, bouffées vasomotrices, agitation, irritabilité, malaise thoracique, difficultés à uriner, hypertension, angine, vertiges, stimulation du système nerveux central, hyperactivité chez l'enfant, goût inhabituel, sécheresse ou irritation de l'oropharynx, palpitations, crampes musculaires transitoires, insomnie, faiblesse et étourdissements.

Des réactions d'hypersensibilité immédiate telles qu'œdème de Quincke, urticaire, bronchospasme, hypotension, éruption cutanée, œdème oropharyngé, anaphylaxie et état de choc ont été signalées, mais très rarement.

Effets indésirables du médicament observés au cours des essais cliniques

Puisque les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières, les

taux des 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 essais cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables d'un médicament qui sont tirés d'essais cliniques s'avèrent utiles pour la détermination des effets indésirables liés aux médicaments et pour l'estimation des taux.

Des essais cliniques portant sur VENTOLIN[®] (sulfate de salbutamol) DISKUS[®] en poudre pour inhalation administré à raison de 200 µg chez 268 adolescents et adultes et 142 enfants de 4 à 11 ans ont montré un profil d'effets indésirables généralement semblable chez les deux populations de patients. Les effets indésirables les plus courants étaient les céphalées et l'irritation de la gorge. Le tableau suivant présente les résultats combinés de ces études.

Tableau 1 : Effets indésirables survenus à une fréquence ≥ 3 % au cours de 2 études de 4 semaines portant sur le traitement prolongé de patients de 4 ans et plus

Effet indésirable	Placebo*	VENTOLIN [®] DISKUS [®] * en poudre pour inhalation 200 µg 4 fois par jour	VENTOLIN [®] en aérosol pour inhalation* 200 µg 4 fois par jour
Nombre de patients	136	139	135
Système nerveux central Céphalées	10 %	13 %	9 %
Appareil gastro-intestinal Nausées et vomissements	2 %	4 %	1 %
Effets généraux Fièvre	1 %	3 %	1 %
Douleurs musculaires	< 1 %	3 %	1 %
Douleurs musculo-squelettiques	1 %	3 %	0
Oropharynx Irritation de la gorge	3 %	6 %	3 %
Appareil respiratoire Infections des voies respiratoires supérieures	6 %	6 %	7 %
Infections oto-rhino- laryngologiques	1 %	0 %	3 %

* Les patients de tous les groupes pouvaient utiliser VENTOLIN[®] en aérosol pour inhalation à raison de 100 µg au besoin comme médicament de secours.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Interactions médicament-médicament

Tableau 2 — Interactions médicament-médicament établies ou possibles

Nom propre	Réf.	Effet	Commentaire
Inhibiteurs de la monoamine-oxydase et antidépresseurs tricycliques	C	Peuvent potentialiser les effets du salbutamol sur l'appareil cardiovasculaire.	Le salbutamol doit être administré avec une extrême prudence chez les patients traités par des inhibiteurs de la monoamine-oxydase ou par des antidépresseurs tricycliques.
Autres bronchodilatateurs sympathomimétiques en inhalation et épinéphrine	C	Peuvent entraîner des effets dangereux sur l'appareil cardiovasculaire.	On ne doit pas administrer conjointement du sulfate de salbutamol et un autre bronchodilatateur sympathomimétique en inhalation ou de l'épinéphrine. Si d'autres médicaments adrénergiques doivent être administrés, par une voie quelconque, à un patient qui utilise déjà du sulfate de salbutamol en inhalation, ceux-ci doivent être utilisés avec prudence. L'administration concomitante de ces médicaments doit être adaptée aux besoins de chaque patient et ne pas être effectuée de façon systématique. Si l'utilisation régulière d'une telle association s'impose, il faut envisager un autre traitement.
Bêtabloquants	C	Peuvent contrer l'action du salbutamol.	L'administration conjointe du salbutamol et des bêtabloquants, surtout les non-cardiosélectifs, comme le propranolol, est habituellement déconseillée.
Diurétiques	C	Peuvent entraîner des modifications du tracé ECG et/ou l'hypokaliémie bien que la pertinence clinique de ce phénomène ne soit pas connue.	Les modifications du tracé ECG ou l'hypokaliémie pouvant résulter de l'administration de diurétiques n'épargnant pas le potassium (diurétiques de l'anse ou thiazidiques, p. ex.) peuvent être considérablement accentués par l'usage concomitant de β -agonistes, surtout si ces derniers sont administrés à des doses supérieures aux doses recommandées. On doit faire preuve de prudence lorsqu'on administre conjointement un β -agoniste et un diurétique n'épargnant pas le potassium.

Nom propre	Réf.	Effet	Commentaire
Digoxine	C	Le salbutamol peut entraîner une diminution des taux sériques de digoxine, bien que la pertinence clinique de ces observations chez les sujets atteints d'une maladie obstructive des voies respiratoires qui reçoivent du sulfate de salbutamol et de la digoxine sur une base régulière soit inconnue.	Des diminutions moyennes des taux sériques de digoxine de 16 % et 22 % ont été observées après l'administration d'une dose unique de salbutamol par voie intraveineuse et par voie orale respectivement, chez des volontaires sains qui ont reçu de la digoxine pendant 10 jours. Il serait néanmoins prudent d'évaluer soigneusement les taux sériques de digoxine chez les sujets qui reçoivent de la digoxine et du sulfate de salbutamol en concomitance.

Légende : C = Énoncé de classe; É = Étude de cas; EC = Essai clinique; T = Théorique

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Considérations posologiques

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

Conformément aux lignes directrices canadiennes en vigueur sur le traitement de l'asthme, un anti-inflammatoire (un corticostéroïde, p. ex.) doit être ajouté au schéma thérapeutique si le sulfate de salbutamol doit être utilisé plus de trois fois par semaine pour le soulagement des symptômes (excluant son utilisation pour prévenir le bronchospasme induit par l'effort).

Un plus grand besoin d'utiliser VENTOLIN[®] (sulfate de salbutamol) DISKUS[®] en poudre pour inhalation dans les cas d'asthme bronchique signifie généralement que l'état du patient s'aggrave et que son plan de traitement doit être réévalué.

Si une dose qui était auparavant efficace n'assure plus le soulagement habituel ou si ses effets durent moins de trois heures, le patient doit consulter immédiatement un médecin, car cela signifie habituellement que son état s'aggrave.

Comme il peut y avoir des effets indésirables associés à une utilisation excessive du médicament, la dose ou la fréquence d'administration ne devrait être augmentée que sur le conseil d'un médecin. Cependant, si, dans les cas d'une crise plus sévère, la dose habituelle ne suffit plus, il peut être nécessaire d'augmenter le nombre d'inhalations. Le cas échéant, le patient doit consulter immédiatement son médecin ou se rendre à l'hôpital le plus proche.

Posologie recommandée et modification posologique

	Symptômes aigus*	Traitement intermittent ou prolongé**	Prévention de l'asthme d'effort	Dose quotidienne maximale (Ne pas dépasser la dose quotidienne totale)
Adultes et enfants (4 ans et plus)	Une inhalation (200 µg) au besoin	Une inhalation (200 µg) trois ou quatre fois par jour	Une inhalation (200 µg) 15 minutes avant l'effort	Quatre inhalations (800 µg)

* Si la dose habituelle n'arrive pas à soulager une crise plus sévère, il peut s'avérer nécessaire d'augmenter le nombre d'inhalations. Le cas échéant, le patient doit consulter immédiatement son médecin ou se rendre à l'hôpital le plus proche.

** Si, malgré un traitement anti-inflammatoire approprié (corticostéroïde, p. ex.), l'utilisation quotidienne de VENTOLIN[®] DISKUS[®] en poudre pour inhalation demeure nécessaire pour maîtriser les bronchospasmes.

Oubli d'une dose

Si le patient oublie une dose, il doit prendre la prochaine dose à l'heure habituelle, ou avant si sa respiration devient sifflante.

Administration

VENTOLIN[®] DISKUS[®] en poudre pour inhalation ne doit être administré que par inhalation.

Pour s'assurer que le patient prend réellement la bonne dose, le médecin ou un autre professionnel de la santé doit lui apprendre à utiliser correctement le dispositif d'inhalation DISKUS[®].

SURDOSAGE

Signes et symptômes

Les signes et les symptômes les plus courants d'un surdosage de salbutamol sont des manifestations passagères régies sur le plan pharmacologique par les bêta-agonistes (voir les sections Mises en garde et précautions et Effets indésirables). Un surdosage peut causer les effets suivants : tachycardie, arythmie cardiaque, hypokaliémie, hypertension et, dans les cas extrêmes, mort subite. Les taux sériques de potassium doivent être surveillés.

Traitement

On doit envisager d'interrompre l'administration du médicament et d'instaurer le traitement symptomatique approprié. Pour contrer les effets du salbutamol, on peut considérer l'utilisation judicieuse d'un bêtabloquant cardiosélectif (le métoprolol ou l'aténolol, p. ex.) tout en gardant présent à l'esprit le risque de déclenchement d'une crise d'asthme. On ne

dispose pas de suffisamment de données probantes pour déterminer si la dialyse est bénéfique dans le cas d'un surdosage de VENTOLIN[®] (sulfate de salbutamol) DISKUS[®] en poudre pour inhalation.

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

En stimulant les récepteurs β_2 -adrénergiques des muscles lisses des bronches, ce qui cause un relâchement musculaire, le salbutamol produit une bronchodilatation. Son action se traduit par une amélioration de la fonction pulmonaire comme le démontrent les mesures spirométriques. Aux doses thérapeutiques, le salbutamol n'agit presque pas sur les récepteurs β_1 -adrénergiques du muscle cardiaque.

Chez les enfants, les adolescents et les adultes, le début d'action médian se situait entre 3,0 et 3,6 minutes et la durée médiane de l'effet a varié de 2,9 à 4,9 heures. Chez certains patients, l'effet s'est maintenu jusqu'à 6 heures (voir la section PHARMACOLOGIE).

Pharmacocinétique

Après inhalation des doses de salbutamol recommandées, les concentrations plasmatiques du médicament sont très faibles. Après l'administration de 100 μg de salbutamol tritié en aérosol à deux volontaires sains, les taux plasmatiques de radioactivité étaient négligeables, 10, 20 et 30 minutes après l'inhalation. Les concentrations plasmatiques du salbutamol peuvent même avoir été plus basses, car la mesure ne différenciait pas la radioactivité due au médicament et celle due à son principal métabolite, un ester sulfate. Dans une étude distincte, les taux plasmatiques de salbutamol ont varié, chez dix enfants asthmatiques, de moins de 0,5 ng/mL à 1,6 ng/mL, une heure après inhalation de 200 μg de salbutamol.

Une proportion d'environ 10 % de la dose de salbutamol inhalée se retrouve dans les poumons. Une fraction de 85 % du reste du salbutamol administré par aérosol-doseur est avalée. Cependant, la dose est tellement faible (de 100 à 200 μg) que la quantité absolue avalée est trop faible pour avoir des effets cliniques pertinents. Le salbutamol ne se fixe que faiblement aux protéines plasmatiques. Les résultats obtenus chez des animaux indiquent que, à la suite d'une administration par voie générale, le salbutamol ne franchit pas la barrière hémato-encéphalique, mais traverse la barrière placentaire, comme l'a montré une étude effectuée *in vitro* sur un placenta humain isolé et perfusé : une proportion de 2 % et de 3 % du salbutamol qui se trouvait du côté maternel s'est retrouvée du côté fœtal du placenta.

Le salbutamol est métabolisé dans le foie. Son principal métabolite chez l'humain, le salbutamol-O-sulfate, a une activité pharmacologique négligeable. Le salbutamol peut aussi subir une désamination oxydative ou une glucuronoconjugaison, voire les deux.

Chez la plupart des patients, le salbutamol agit plus longtemps que l'isoprénaline, quelle que soit sa voie d'administration, parce qu'il n'est pas un substrat pour le processus de captation cellulaire des catécholamines ni pour l'enzyme catéchol-O-méthyl transférase. Le salbutamol

et ses métabolites sont excrétés dans l'urine (> 80 %) et dans les fèces (de 5 à 10 %). Les taux plasmatiques sont négligeables après administration en aérosol; la demi-vie plasmatique se situe entre 3,8 et 7,1 heures.

ENTREPOSAGE ET STABILITÉ

Garder le médicament hors de la portée des enfants. Conserver au sec à une température ne dépassant pas 30 °C.

PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

VENTOLIN[®] DISKUS[®] en poudre pour inhalation est un dispositif d'inhalation jetable en plastique bleu qui contient une bande métallique de 60 coques. Chaque coque renferme 200 µg de salbutamol (sous forme de sulfate) comme principe actif. Elle contient également du lactose (sucre que l'on trouve dans le lait), y compris des protéines du lait, comme véhicule.

VENTOLIN[®] DISKUS[®] en poudre pour inhalation est un dispositif d'inhalation de poudre sèche qui libère 200 µg de salbutamol (sous forme de sulfate) par inhalation.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

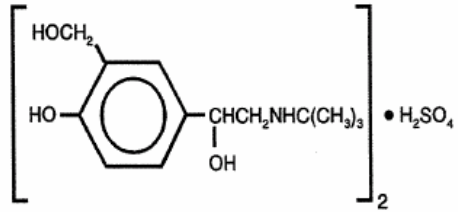
Substance pharmaceutique

Nom propre : sulfate de salbutamol

Nom chimique : α^1 -[(tert-butylamino)méthyl]-4-hydroxy-m-xylène- α ,
 α^2 -diol sulfate (2:1) (sel)

Formule moléculaire et masse moléculaire : $(C_{13}H_{21}NO_3)_2 \cdot H_2SO_4$ 576,7

Formule développée :



Propriétés physicochimiques :

Description : Le sulfate de salbutamol est une poudre blanche ou presque blanche.

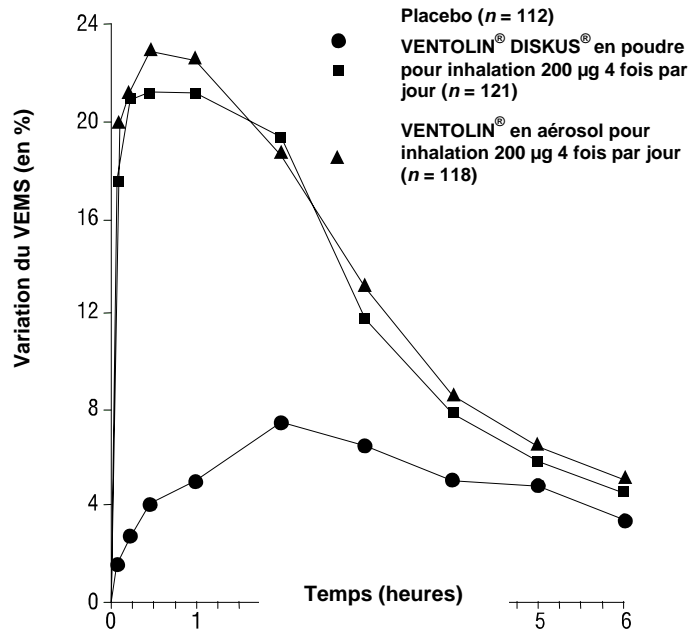
Solubilité : Il est soluble dans l'eau et légèrement soluble dans l'éthanol.

ESSAIS CLINIQUES

Au cours d'études distinctes d'une durée de 4 semaines menées à double insu avec répartition aléatoire, on a évalué l'efficacité bronchodilatatrice de VENTOLIN[®] (sulfate de salbutamol) DISKUS[®] en poudre pour inhalation en la comparant à celle d'une substance active et à celle d'un placebo chez 142 patients asthmatiques âgés de 4 à 11 ans et chez 268 patients asthmatiques âgés de 12 à 75 ans. Ainsi, 49 enfants et 90 adultes/adolescents ont reçu VENTOLIN[®] DISKUS[®] en poudre pour inhalation à raison de 200 µg 4 fois par jour, 48 enfants et 87 adultes/adolescents ont reçu VENTOLIN[®] (sulfate de salbutamol) en aérosol pour inhalation à raison de 200 µg 4 fois par jour et 45 enfants et 91 adultes/adolescents ont reçu un placebo. Trente-sept pour cent des patients pédiatriques et 47 % des adultes/adolescents recevaient en concomitance des corticostéroïdes en inhalation. Au premier jour du traitement et à la 4^e semaine du traitement, les mesures en série du VEMS effectuées chez les patients de 6 ans et plus (présentées ci-dessous sous forme de variation en pourcentage à la 4^e semaine du traitement par rapport aux valeurs de départ) et celles du débit expiratoire de pointe (DEP) effectuées chez les patients de 4 à 11 ans ont montré que l'amélioration de la fonction pulmonaire était significativement plus élevée avec une inhalation de VENTOLIN[®] DISKUS[®] en poudre pour inhalation qu'avec le placebo. On n'a relevé aucune différence reliée au sexe ou à l'âge pour ce qui est de l'innocuité et de l'efficacité de VENTOLIN[®] DISKUS[®] en poudre pour inhalation comparativement au placebo.

Les résultats indiquent qu'une inhalation de VENTOLIN[®] DISKUS[®] en poudre pour inhalation a entraîné une amélioration de la fonction pulmonaire significativement comparable à celle obtenue à l'aide de deux inhalations de VENTOLIN[®] en aérosol pour inhalation. VENTOLIN[®] DISKUS[®] en poudre pour inhalation a semblé donner des résultats légèrement supérieurs chez les enfants, tandis que VENTOLIN[®] en aérosol pour inhalation a semblé donner des résultats légèrement supérieurs chez les adultes/adolescents. Par conséquent, bien que VENTOLIN[®] DISKUS[®] en poudre pour inhalation se compare à VENTOLIN[®] en aérosol pour inhalation dans les études cliniques, on ne doit pas présumer que les deux préparations produiront des effets cliniques équivalents chez tous les patients.

Variation en pourcentage du VEMS à la 4^e semaine de traitement par rapport aux valeurs de départ mesurées dans la même journée dans le cadre de deux études cliniques de 4 semaines, réalisées chez des patients de 6 ans et plus



Dans les deux études menées chez les enfants et les adultes/adolescents, la majorité des patients ont présenté une augmentation du VEMS (ou du DEP) égale ou supérieure à 15 % dans les 15 minutes après l'inhalation de VENTOLIN® DISKUS® en poudre pour inhalation à raison de 200 µg. On a effectué des analyses additionnelles chez tous les patients ayant répondu au médicament dans les 30 minutes. Chez ces patients, le début d'action médian se situait entre 3 et 3,6 minutes et la durée médiane de l'effet a varié de 2,9 à 4,9 heures. Chez certains patients, l'effet s'est maintenu jusqu'à 6 heures. Plus de 90 % des adultes/adolescents et des enfants ont suivi les instructions posologiques relatives à VENTOLIN® DISKUS® en poudre pour inhalation.

De la même façon, la majorité des patients des deux études menées chez les enfants et les adultes/adolescents ont présenté une augmentation du VEMS (ou du DEP) égale ou supérieure à 15 % dans les 15 minutes après l'inhalation de VENTOLIN® en aérosol pour inhalation à raison de 200 µg. On a effectué des analyses additionnelles chez tous les patients ayant répondu au médicament dans les 30 minutes. Chez ces patients, le début d'action médian se situait entre 3 et 4,2 minutes et la durée médiane de l'effet a varié de 1,7 à 5,8 heures. Chez certains patients, l'effet s'est maintenu jusqu'à 6 heures.

Une étude croisée portant sur l'administration d'une dose unique a comparé l'effet de VENTOLIN[®] DISKUS[®] en poudre pour inhalation (200 et 400 µg) à celui de VENTOLIN[®] en aérosol pour inhalation (100, 200 et 400 µg) et à celui d'un placebo chez des patients asthmatiques âgés de 4 à 11 ans. L'amélioration de la fonction pulmonaire a été significativement supérieure avec tous les traitements comparativement au placebo. Les résultats des mesures en série du DEP ont montré que l'effet maximal obtenu dans les 30 minutes après la prise du médicament, exprimé sous forme de pourcentage de changement par rapport aux valeurs de départ, était de 23,6 % pour VENTOLIN[®] DISKUS[®] en poudre pour inhalation (200 µg) comparativement à 19,9 % pour VENTOLIN[®] en aérosol pour inhalation (200 µg). Dans cette étude portant sur l'administration d'une dose unique, la majorité des patients ont présenté une augmentation du DEP égale ou supérieure à 15 % dans les 30 minutes après l'inhalation de VENTOLIN[®] DISKUS[®] en poudre pour inhalation à raison de 200 µg. Chez ces patients, le début d'action médian était de 3,6 minutes et la durée médiane de l'effet, de 5 heures. Chez certains patients, l'effet s'est maintenu jusqu'à 6 heures.

Une étude croisée portant sur l'administration d'une dose unique a comparé l'effet de VENTOLIN[®] DISKUS[®] en poudre pour inhalation (200 µg) à celui de VENTOLIN[®] en aérosol pour inhalation (200 µg) et à celui d'un placebo chez des patients âgés de 18 ans et plus souffrant de bronchospasme induit par l'effort. Les deux traitements étaient comparables et significativement supérieurs au placebo pour ce qui est du maintien de la fonction pulmonaire et de la prévention du bronchospasme induit par l'effort.

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Pharmacologie animale

Des études pharmacologiques *in vitro* et *in vivo* ont montré que, comparativement à l'isoprénaline, le salbutamol agit de préférence sur les récepteurs β_2 -adrénergiques. Même s'il est reconnu que ces derniers sont les récepteurs les plus nombreux dans le muscle lisse des bronches, de récents résultats indiquent que, dans le cœur, il y en aurait entre 10 et 50 %, mais leur fonction précise n'est pas encore connue.

Les effets pharmacologiques des agonistes des récepteurs β -adrénergiques, dont le salbutamol, s'expliquent en partie par la stimulation, via ces récepteurs, de l'adényl-cyclase, enzyme intracellulaire qui catalyse la conversion de l'adénosine triphosphate (ATP) en adénosine 3',5'-monophosphate (AMP) cyclique. Une augmentation du taux d'AMP cyclique est associée au relâchement des fibres lisses des bronches et à l'inhibition de la libération par les cellules, particulièrement les mastocytes, des médiateurs de l'hypersensibilité immédiate.

Les données indiquent que l'effet myorelaxant du salbutamol dure plus longtemps que celui de l'isoprénaline. Comme le laissent entendre les résultats d'expériences effectuées sur des préparations de tissu animal isolées, le salbutamol produit un effet bronchodilatateur important chez l'animal. Chez le cobaye anesthésié, le salbutamol, à une dose i.v. de 100 µg/kg, empêche complètement la survenue du bronchospasme induit par l'acétylcholine. L'administration de

salbutamol en aérosol (250 µg/mL, durant une minute) à des cobayes a empêché l'induction d'un bronchospasme par l'acétylcholine sans causer d'effet chronotrope. Après administration par voie orale de salbutamol à des cobayes éveillés, la bronchodilatation a duré plus longtemps que celle causée par l'isoprénaline (en termes de temps moyen écoulé entre la provocation à l'acétylcholine et la dyspnée). L'effet protecteur du salbutamol s'est, dans ce cas, prolongé jusqu'à six heures.

Chez le chat et le chien anesthésiés, le salbutamol a empêché l'apparition du bronchospasme que provoque la stimulation du vague, sans effet significatif sur la fréquence cardiaque et la tension artérielle. Des études comparant l'effet du salbutamol à celui de l'isoprénaline sur des préparations isolées de muscle papillaire de chien, d'oreillette de cobaye et de muscle cardiaque humain ont révélé que le salbutamol a un effet minimal sur les récepteurs β_1 -adrénergiques du cœur.

Dans de nombreuses études sur des préparations isolées d'oreillette de cobaye, le salbutamol a été, sur une base pondérale, de 2 000 à 2 500 fois moins inotrope que l'isoprénaline et 500 fois moins chronotrope. Comparé à l'orciprénaline, le salbutamol a été 40 fois moins inotrope et 4 fois moins chronotrope. Le salbutamol a été 5 fois moins puissant que l'isoprénaline pour dilater les vaisseaux des muscles squelettiques, comme l'ont montré des études de débit sanguin effectuées sur le membre pelvien de chiens anesthésiés. Sur l'oreille de lapin perfusée, le salbutamol s'est révélé 10 fois moins puissant que l'isoprénaline pour dilater les vaisseaux. Chez le chien, le salbutamol a augmenté le débit coronarien, ce qui, plus tard, s'est révélé être le résultat d'un effet vasodilatateur direct du salbutamol sur les coronaires.

Chez six chiens ayant un pontage cardiaque droit, le salbutamol, à raison de 25 µg/kg, a amélioré l'efficacité du ventricule gauche et le débit coronarien. Dans de récentes études réalisées chez des miniporcs, des rongeurs et des chiens, des arythmies cardiaques et des morts subites (présence de nécrose du myocarde à l'examen histopathologique) ont été observées quand des β -agonistes et des méthylxanthines ont été administrés concurremment. La portée de ces résultats chez l'humain n'est pas établie.

Des études menées chez l'animal ont montré que le salbutamol ne traverse pas la barrière hémato-encéphalique.

TOXICOLOGIE

Toxicité aiguë

Espèces (n)	DL ₅₀ orale	DL ₅₀ intraveineuse
Souris (10)	> 2 000 mg/kg	72 mg/kg
Rat (10)	> 2 000 mg/kg	60 mg/kg

Rat (n)	DL ₅₀ intrapéritonéale
Nouveau-né (155)	216 mg/kg
Tout juste sevré (100)	524 mg/kg
Âgé de deux semaines (90)	437 mg/kg

La fréquence respiratoire chez les animaux ayant reçu le salbutamol a d'abord augmenté, puis la respiration est devenue anormalement lente et profonde. La mort, précédée de convulsions et de cyanose, est généralement survenue dans les quatre heures qui ont suivi l'administration du médicament.

Lapins, chats et chiens ont tous survécu à une dose unique de 50 mg/kg de salbutamol.

Toxicité subaiguë (quatre mois)

Des rats ont reçu, deux fois par jour, par voie orale, des doses croissantes de salbutamol (de 0,5 mg/kg à 25 mg/kg). Aucune modification hématologique significative n'a été enregistrée, sauf une légère augmentation du taux d'hémoglobine et de l'hématocrite. Les valeurs de l'azote uréique sanguin et de l'activité AST étaient élevées; celles du glucose sanguin et des protéines plasmatiques sont demeurées inchangées. Aux doses plus élevées, les hypophyses contenaient, dans la fente hypophysaire, une plus grande quantité de matériel positif pour l'adénome.

Des chiens ont reçu, deux fois par jour, par voie orale, des doses croissantes de 0,05 mg/kg à 12,5 mg/kg de salbutamol. La vitesse d'augmentation du taux d'hémoglobine et de l'hématocrite a diminué, particulièrement aux doses plus élevées. La numération leucocytaire a diminué après seize semaines de traitement, quelle que soit la dose. La numération plaquettaire a augmenté après huit semaines, à la plus forte dose. Aucun des paramètres biochimiques n'a été modifié. Le seul changement histologique significatif a été l'apparition de corps amylicés dans l'estomac, attribuable à un trouble de sécrétion du mucus. L'inhalation de 1 000 µg de salbutamol en aérosol, deux fois par jour pendant trois mois, n'a entraîné aucune modification morphologique des poumons, de la trachée, des ganglions lymphatiques, du foie ni du cœur.

Toxicité à long terme

Cinquante rates Charles River CD albinos ont reçu, par voie orale, 2, 10 ou 50 mg/kg/jour de salbutamol, pendant 104 semaines; cinquante rates Charles River CD Sprague-Dawley, 20 mg/kg/jour, pendant 50 semaines; et cinquante rates Charles River Long-Evans, 20 mg/kg/jour, pendant 96 semaines. Ces études ont révélé que la fréquence du léiomyome du mésovarium est liée à la dose. Chez la souris, aucune tumeur de ce genre n'a été observée.

Mutagenicité

Des tests *in vitro* utilisant quatre micro-organismes n'ont révélé aucun pouvoir mutagène.

Carcinogénicité

Dans une étude de deux ans menée chez le rat, le sulfate de salbutamol, à des doses correspondant à 111, 555 et 2 800 fois la dose maximale par inhalation recommandée chez l'humain, a causé une augmentation significative, liée à la dose, de la fréquence du léiomyome bénin du mésovarium. Dans une autre étude, l'effet a été bloqué par l'administration concomitante de propranolol. La pertinence de ces résultats chez l'humain n'est pas connue. Une étude de 18 mois menée chez la souris et une étude, menée la vie durant, chez le hamster n'ont fourni aucune preuve d'oncogénicité.

Tératogénicité

Le salbutamol s'est révélé tératogène chez la souris quand il a été administré à des doses équivalant à 14 fois la dose en aérosol recommandée chez l'humain; administré par voie sous-cutanée, à 0,2 fois la dose orale maximale chez l'enfant (21 kg) et à 0,4 fois la dose orale maximale chez l'humain.

Dans une étude de reproduction menée chez la souris CD-1, le salbutamol (0,025, 0,25 et 2,5 mg/kg par voie sous-cutanée, soit 1,4, 14 et 140 fois la dose maximale par inhalation chez l'humain) a provoqué des fissures palatines chez 5 des 111 fœtus (soit 4,5 %) à une dose de 0,25 mg/kg et chez 10 des 108 fœtus (soit 9,3 %) à une dose de 2,5 mg/kg. Aucune fissure n'a été observée chez les fœtus provenant de mères ayant reçu 0,025 mg/kg. Des fissures palatines ont également été observées chez 22 des 72 fœtus (soit 30,5 %) provenant de mères ayant reçu 2,5 mg/kg d'isoprénaline (groupe témoin positif).

Chez le rat, l'administration, par voie orale, de salbutamol à raison de 0,5, 2,32, 10,75 ou 50 mg/kg/jour pendant toute la période de gestation n'a provoqué aucune anomalie significative chez les fœtus. À la plus forte dose, cependant, il y a eu augmentation de la mortalité néonatale. Aucun effet indésirable sur la fonction reproductrice des rats n'a été observé.

Le salbutamol n'a occasionné aucun effet indésirable chez des lapines Stride Dutch qui ont reçu, par voie orale, pendant toute leur gestation, des doses de 0,5, 2,32 ou 10,75 mg/kg/jour. À la dose de 50 mg/kg/jour, soit l'équivalent de 2 800 fois la dose maximale par inhalation recommandée chez l'humain, un cranioschisis a été observé chez 7 des 19 fœtus (soit 37 %).

Lors d'une étude sur la reproduction menée chez des lapines blanches de la Nouvelle-Zélande, on a observé avec la préparation contenant le sulfate de salbutamol et le HFA-134a un agrandissement de la portion frontale des fontanelles chez 6 des 95 (6 %) fœtus issus de mères ayant reçu une dose de 28 µg/kg et chez 15 des 107 (14 %) fœtus issus de mères ayant reçu 149 µg/kg (à peu près 2/5 et 2 fois, respectivement, la dose quotidienne maximale recommandée chez l'humain, en mg/m²). Ces doses ont donné des concentrations plasmatiques d'environ 12 et 60 ng/mL, respectivement.

RÉFÉRENCES

1. Monographie actuellement approuvée des préparations pour inhalation VENTOLIN[®].
2. Anonyme. Salbutamol: A review. *Drugs* 1971;4:274-302.
3. Conférence canadienne de consensus sur l'asthme. *Can Resp J* 1996;3(2):101-114.
4. Libretto S. A review of the toxicology of salbutamol (albuterol). *Arch Toxicol* 1994; 68: 213-216.

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

Pr VENTOLIN® DISKUS® sulfate de salbutamol

Le présent dépliant constitue la troisième et dernière partie de la « monographie de produit » de VENTOLIN® DISKUS®, 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 VENTOLIN® DISKUS®. Veuillez lire ce feuillet attentivement avant de commencer à prendre votre médicament ou à l'administrer à un enfant. Pour toute question au sujet de ce médicament, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien. Ce médicament est pour vous. Seul un médecin peut vous le prescrire. N'en donnez jamais à d'autres personnes. Il peut leur être nocif, même si leurs symptômes s'apparentent aux vôtres.

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Les raisons d'utiliser ce médicament :

Votre médecin vous a prescrit un médicament appelé VENTOLIN® (sulfate de salbutamol) DISKUS® en poudre pour inhalation, utilisé pour aider à soulager les troubles respiratoires chez les personnes souffrant :

- d'asthme
- d'autres maladies pulmonaires.

Les effets de ce médicament :

Le salbutamol est un médicament faisant partie du groupe des bronchodilatateurs. Il agit en calmant les spasmes dans les petites voies respiratoires des poumons, ce qui aide à dégager les voies respiratoires et à soulager les serremments de poitrine, la respiration sifflante et la toux, pour que vous puissiez respirer plus facilement.

Les circonstances où il est déconseillé d'utiliser ce médicament :

N'utilisez pas VENTOLIN® DISKUS® si vous êtes allergique à ce médicament ou à un des ingrédients de la préparation, y compris le lactose (sucre qu'on trouve dans le lait) ou les protéines du lait (voir la section Les ingrédients non médicinaux importants sont :).

L'ingrédient médicinal est :

VENTOLIN® DISKUS® en poudre pour inhalation contient du sulfate de salbutamol.

Les ingrédients non médicinaux importants sont :

VENTOLIN® DISKUS® en poudre pour inhalation contient du lactose (sucre qu'on trouve dans le lait), y compris des protéines du lait, comme véhicule.

La présentation :

VENTOLIN® DISKUS® en poudre pour inhalation est un dispositif d'inhalation jetable en plastique bleu qui contient une bande métallique de 60 coques. Chaque coque renferme 200 µg de salbutamol (sous forme de sulfate) comme principe actif. Les coques protègent la poudre pour inhalation des effets atmosphériques.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Consultez votre médecin ou votre pharmacien **avant** d'utiliser VENTOLIN® DISKUS® si :

- vous avez déjà cessé de prendre un médicament contre cette maladie parce que vous y étiez allergique ou qu'il vous causait des problèmes;
- vous êtes actuellement traité pour un problème de thyroïde;
- vous êtes actuellement traité pour l'hypertension ou un trouble cardiaque;
- on vous a déjà dit que vous étiez allergique au lactose (sucre qu'on trouve dans le lait) ou aux protéines du lait;
- vous souffrez de diabète;
- vous avez des antécédents de convulsions.

Si vous n'obtenez plus un aussi bon soulagement de la respiration sifflante ou de l'oppression thoracique que d'habitude, informez-en votre médecin le plus tôt possible. Si vous remarquez une aggravation soudaine de l'essoufflement ou du sifflement respiratoire peu après la prise de votre médicament, dites-le à votre médecin le plus tôt possible. Il se pourrait que votre état pulmonaire se détériore et qu'il nécessite l'ajout d'un autre type de médicament.

Votre médecin peut décider de ne pas vous prescrire ce médicament au cours des trois premiers mois de votre grossesse ni durant la période d'allaitement. Cependant, il peut arriver que, dans certaines circonstances, votre médecin en décide autrement.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Assurez-vous que votre médecin sait quels autres médicaments vous prenez [agents contre la dépression et les allergies, autres médicaments dégageant les voies respiratoires (p. ex. autres médicaments contre l'asthme), agents pour stabiliser la tension artérielle ou pour traiter le cœur, diurétiques, etc.], y compris ceux que vous pouvez acheter sans ordonnance et les produits de naturopathie et de médecine douce.

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

Suivez **attentivement** les directives illustrées. Si vous avez de la difficulté à prendre votre médicament, consultez votre médecin ou votre pharmacien.

Il est important que vous utilisiez VENTOLIN® DISKUS® en poudre pour inhalation correctement si vous voulez en retirer le maximum d'effets.

Lorsque vous sortez le dispositif d'inhalation DISKUS® de sa boîte, il est en **position fermée**.

Lorsqu'il est neuf, le dispositif d'inhalation DISKUS® contient 60 doses de médicament, présentées sous forme de poudre et emballées individuellement. Le dispositif est muni d'un compteur de doses qui vous indique le nombre de doses restantes. Il compte à rebours de 60 à 1 et **affiche des chiffres en rouge pour les cinq dernières doses**.

Chaque dose est mesurée avec précision et protégée par un emballage hygiénique. Le dispositif n'exige ni entretien ni recharge.

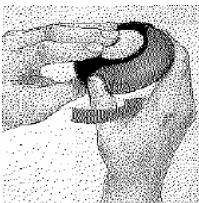
Le dispositif d'inhalation DISKUS® est facile à utiliser. Quand vous devez prendre une dose de médicament, il vous suffit de suivre les quatre étapes illustrées ci-dessous :

1. Ouvrir
2. Pousser
3. Inhaler
4. Fermer

Quand vous appuyez sur le levier du dispositif d'inhalation DISKUS®, une petite ouverture se découvre dans l'embout buccal et une dose est libérée de sa coque, prête pour l'inhalation. Lorsque vous fermez le dispositif d'inhalation DISKUS®, le levier revient automatiquement à sa position initiale, et le dispositif est prêt pour votre prochaine dose quand vous en aurez besoin. Le boîtier extérieur protège le dispositif d'inhalation DISKUS® lorsqu'il n'est pas utilisé.

1. Ouvrir

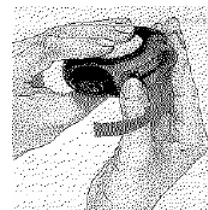
Pour ouvrir votre dispositif d'inhalation DISKUS®, tenez le boîtier extérieur dans une main et placez le pouce de l'autre main dans le poussoir. Dans cette position, déplacez votre pouce le plus loin possible vers l'arrière.



2. Pousser

Tenez le dispositif d'inhalation DISKUS®

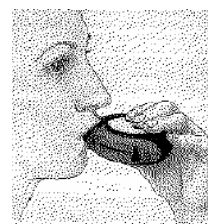
avec l'embout buccal tourné vers vous. Poussez le levier le plus loin possible vers l'arrière jusqu'à ce que vous entendiez un clic. Le dispositif d'inhalation DISKUS® est maintenant prêt à être utilisé. Chaque fois que vous poussez le levier vers l'arrière, une dose est libérée de sa coque en vue de l'inhalation, et le compteur de doses affiche un nouveau chiffre. Ne jouez pas avec le levier, car cela libère des doses qui seront gaspillées.



3. Inhaler

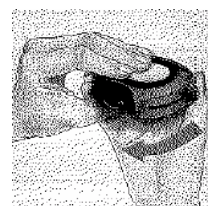
Prenez le temps de lire cette section avant d'inhaler votre dose de médicament.

- Tenez le dispositif d'inhalation DISKUS® loin de votre bouche. Expirez profondément sans que cela vous incommode. Souvenez-vous de ne jamais expirer dans votre dispositif d'inhalation DISKUS®.
- Placez l'embout buccal entre vos lèvres. Commencez à inhaler régulièrement et profondément à travers le dispositif d'inhalation DISKUS® et non par le nez.
- Enlevez le dispositif d'inhalation DISKUS® de votre bouche.
- Retenez votre respiration pendant environ 10 secondes ou aussi longtemps que possible sans que cela vous incommode.
- Expirez lentement.



4. Fermer

Pour fermer le dispositif d'inhalation DISKUS®, placez votre pouce sur le poussoir et ramenez votre pouce vers vous autant que possible.



Lorsque vous fermez le dispositif d'inhalation DISKUS®, un bruit sec vous indique que le levier a repris automatiquement sa position initiale et que le dispositif d'inhalation DISKUS® s'est réenclenché et est prêt pour une prochaine utilisation.

Rappelez-vous

Conservez le dispositif d'inhalation DISKUS® bien au sec. Gardez-le fermé lorsque vous ne l'utilisez pas. N'expirez jamais dans le dispositif d'inhalation DISKUS®. Ne faites glisser le levier que lorsque vous êtes prêt à prendre une dose.

L'enfant qui utilise VENTOLIN[®] DISKUS[®] doit être assisté ou supervisé par un adulte qui connaît le fonctionnement du dispositif d'inhalation.

Dose habituelle :

Utilisez VENTOLIN[®] DISKUS[®] en poudre pour inhalation conformément aux directives de votre médecin, de votre infirmière ou de votre pharmacien. Votre médecin vous indiquera à quelle fréquence vous devez utiliser votre dispositif d'inhalation DISKUS[®]. Si vous n'êtes pas sûr de la dose ni du moment où vous devez prendre votre médicament, informez-vous auprès de votre médecin ou de votre pharmacien.

L'effet de VENTOLIN[®] (sulfate de salbutamol) peut durer jusqu'à six heures, mais il devrait durer au moins quatre heures. **S'il dure moins de trois heures ou si vous remarquez une aggravation soudaine de votre essoufflement, communiquez immédiatement avec votre médecin. N'augmentez ni la dose ni la fréquence des prises sans d'abord consulter votre médecin. Si vos symptômes s'aggravent ou si vous utilisez votre dispositif d'inhalation DISKUS[®] plus souvent qu'auparavant, avertissez-en votre médecin aussitôt que possible.**

Quand vous utilisez VENTOLIN[®] DISKUS[®] en poudre pour inhalation, il ne faut prendre d'autres médicaments (y compris des médicaments antiasthmatiques) que si votre médecin vous les a prescrits.

À moins d'avis contraire de votre médecin, la dose quotidienne totale chez les adultes et les enfants (4 ans et plus) ne doit pas dépasser quatre inhalations (800 microgrammes).

Si vous utilisez régulièrement une inhalation de VENTOLIN[®] DISKUS[®] en poudre pour inhalation plus de trois fois par semaine et que vous ne prenez aucun autre médicament antiasthmatique, vous devriez en parler à votre médecin qui voudra peut-être réévaluer votre plan de traitement.

Ne prenez pas un plus grand nombre de doses et n'utilisez pas votre dispositif d'inhalation DISKUS[®] plus souvent que vous ne l'a prescrit votre médecin.

Si vous deviez être hospitalisé pour une opération, apportez votre dispositif d'inhalation DISKUS[®] avec vous et informez le médecin des médicaments que vous prenez.

Surdose :

Si, par accident, vous prenez **une dose plus importante que celle qui est prescrite**, vous ressentirez probablement des effets secondaires comme des battements cardiaques plus

rapides, des maux de tête, des tremblements ou une agitation. Ces effets disparaissent généralement en quelques heures, mais vous devez en informer votre médecin aussitôt que possible.

En cas de surdosage **excessif**, avertissez votre médecin sans tarder ou communiquez avec le service d'urgence de l'hôpital le plus proche, ou encore avec votre centre antipoison. Apportez ce dépliant ou votre médicament avec vous de sorte que le personnel de l'hôpital ou du centre antipoison sache quel médicament vous avez pris.

Oubli d'une dose :

Si vous oubliez de prendre une dose, ne vous inquiétez pas. Prenez la prochaine dose à l'heure habituelle ou avant si votre respiration devient sifflante. Votre médecin peut vous avoir dit d'utiliser le dispositif d'inhalation DISKUS[®] régulièrement tous les jours, ou seulement lorsque vous êtes essoufflé ou que votre respiration devient sifflante.

PROCÉDURES À SUIVRE EN CE QUI CONCERNE LES EFFETS SECONDAIRES

Il arrive, très occasionnellement, que des personnes ressentent un léger tremblement ou un mal de tête ou remarquent que leur cœur bat un peu plus rapidement et/ou fortement que d'habitude après avoir utilisé VENTOLIN[®] DISKUS[®] en poudre pour inhalation. Des crampes musculaires peuvent survenir, mais très rarement. Ces effets disparaissent généralement en quelques heures, mais vous devez en informer votre médecin aussitôt que possible. Si vous vous sentez mal par ailleurs, si vous éprouvez des symptômes inexplicables ou si vous sentez que votre rythme cardiaque est irrégulier, communiquez immédiatement avec votre médecin

Cette liste d'effets secondaires n'est pas exhaustive. Si vous ressentez un effet inattendu après la prise de VENTOLIN[®] DISKUS[®], communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET PROCÉDURES À SUIVRE

Si vous remarquez que votre essoufflement et votre respiration sifflante s'intensifient brusquement peu après avoir pris VENTOLIN[®] DISKUS[®], informez-en votre médecin dès que possible.

Certaines personnes peuvent être allergiques aux médicaments. Si vous présentez l'un des symptômes suivants peu après avoir utilisé VENTOLIN[®] DISKUS[®], **cessez** de

prendre ce médicament et communiquez avec votre médecin sans tarder :

- Respiration sifflante et douleur ou serrement à la poitrine d'apparition soudaine;
- Enflure des paupières, du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge;
- Boursoufflement de la peau ou urticaire n'importe où sur le corps.

COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

Conservez votre médicament dans un endroit sûr, hors de la portée des enfants. Il peut leur être nocif.

Ne conservez pas VENTOLIN® DISKUS® en poudre pour inhalation à plus de 30 °C. Gardez ce médicament dans un endroit sec.

SIGNALEMENT DES EFFETS SECONDAIRES SOUPÇONNÉS

Pour surveiller l'innocuité des médicaments, Santé Canada recueille des renseignements sur les effets inattendus et graves des médicaments. Si vous croyez que vous avez une réaction inattendue ou grave à ce médicament, vous pouvez en faire mention à Santé Canada :

par téléphone (numéro sans frais) : 1-866-234-2345
par télécopieur (numéro sans frais) : 1-866-678-6789
par courriel : cadrmp@hc-sc.gc.ca

par courrier :
Centre national des EI
Division de l'information sur l'innocuité
et l'efficacité des produits de santé commercialisés
Direction des produits de santé commercialisés
Pré Tunney, IA : 0701C
Ottawa (Ontario) K1A 0K9

REMARQUE : Avant de communiquer avec Santé Canada, vous devriez consulter votre médecin ou votre pharmacien.

POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

Vous aurez peut-être à consulter de nouveau ce dépliant. **NE LE JETEZ DONC PAS** avant d'avoir fini de prendre votre médicament.

On peut trouver ce document et la monographie complète du produit, rédigée pour les professionnels de la santé, à l'adresse suivante :

<http://www.gsk.ca>

ou en communiquant avec le promoteur,
GlaxoSmithKline Inc.
7333 Mississauga Road
Mississauga (Ontario)
Canada L5N 6L4
1-800-387-7374

GlaxoSmithKline Inc. a rédigé ce dépliant.

Dernière révision : 3 octobre 2007

©2007 GlaxoSmithKline Inc.

®VENTOLIN et DISKUS sont des marques déposées, utilisées sous licence par GlaxoSmithKline Inc.