

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

PrVENTOLIN[®] solution pour perfusion i.v.

sulfate de salbutamol pour injection

1 000 µg/mL

BP

Bronchodilatateur

(stimulant des récepteurs bêta₂-adrénergiques)

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

Date de révision :
3 octobre 2007

Numéro de contrôle : 115265

© 2007 GlaxoSmithKline Inc. Tous droits réservés.

[®]VENTOLIN est une marque déposée, utilisée sous licence par GlaxoSmithKline Inc.

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	4
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	4
EFFETS INDÉSIRABLES	7
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	9
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....	10
SURDOSAGE	11
MODE D’ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	11
ENTREPOSAGE ET STABILITÉ	12
PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	13
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....	14
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	14
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE	15
TOXICOLOGIE	17
RÉFÉRENCES	21
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR	23

Pr**VENTOLIN**[®] solution pour perfusion i.v.

sulfate de salbutamol pour injection

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
Intraveineuse (i.v.)	Solution pour perfusion i.v./salbutamol à 1 000 µg/mL	Sans objet

Pour obtenir une liste complète, veuillez consulter la section Présentation, composition et conditionnement.

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

VENTOLIN[®] (sulfate de salbutamol) en solution pour perfusion i.v. est indiqué pour :

- le traitement du bronchospasme sévère associé à des exacerbations aiguës de bronchite chronique et d'asthme bronchique,
- le traitement de l'état de mal asthmatique.

Chez bon nombre de patients, la solution pour perfusion VENTOLIN[®] ne sera pas plus efficace, et probablement moins bien tolérée, que VENTOLIN[®] HFA en aérosol pour inhalation ou VENTOLIN[®] en solution pour respirateur. Cependant, le médicament à usage parentéral pourrait être profitable aux patients gravement atteints d'inflammation des voies respiratoires accompagnée de bouchons de mucus qui n'ont pas été soulagés par le salbutamol en inhalation.

Ce médicament doit être administré sous la supervision d'un professionnel de la santé qualifié qui connaît l'emploi des préparations à usage parentéral et la prise en charge de l'asthme. La prise en charge appropriée du patient et des complications est possible uniquement si le matériel diagnostique et thérapeutique adéquat est facilement accessible.

CONTRE-INDICATIONS

- Les patients qui présentent une hypersensibilité à ce médicament ou à l'un des composants du produit ou du contenant.
- Les patients qui présentent une tachyarythmie.
- Les patientes qui risquent de faire une fausse couche au cours du premier ou du deuxième trimestre de la grossesse.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Généralités

VENTOLIN[®] en solution pour perfusion i.v. peut être dilué avec les solutions suivantes : eau pour injection BP, chlorure de sodium pour injection BP, dextrose pour injection BP ou solution de chlorure de sodium et de dextrose pour injection BP (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION). Ce sont les seuls diluants recommandés. Les solutions renfermant du dextrose peuvent ne pas convenir aux patients souffrant de diabète sucré, en raison du risque de surcharge en glucose.

L'usage de la solution pour perfusion VENTOLIN[®] dans le traitement d'un bronchospasme sévère ou de l'état de mal asthmatique n'élimine pas le recours à une glucocorticothérapie si elle s'impose. Lorsqu'elle est praticable, l'administration d'oxygène en concomitance avec la solution pour perfusion VENTOLIN[®] est recommandée, surtout si le salbutamol est administré par perfusion intraveineuse à des patients hypoxiques.

Cardiovasculaire

Chez certains patients, tout agoniste des récepteurs β_2 -adrénergiques, y compris le salbutamol, peut avoir des effets cardiaques importants du point de vue clinique. La prudence s'impose donc 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 salbutamol peut entraîner 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 a signalé que des doses élevées de salbutamol administrées par voie intraveineuse aggravent le diabète sucré. Il est possible que les patients diabétiques ne puissent pas compenser les concentrations accrues de glucose dans le sang. Des cas d'acidocétose ont été signalés. L'administration concomitante de corticostéroïdes peut exacerber cet effet. On doit surveiller fréquemment les patients diabétiques, ainsi que les personnes qui reçoivent conjointement des corticostéroïdes, lorsqu'on leur administre une perfusion intraveineuse de VENTOLIN[®], afin de pouvoir apporter les correctifs nécessaires (p. ex., augmentation de la dose d'insuline) pour contrer tout changement métabolique. Chez ces patients, la solution pour perfusion i.v. VENTOLIN[®] doit être diluée dans du chlorure de sodium pour injection BP, plutôt que dans une solution de chlorure de sodium et de dextrose pour injection BP.

L'acidose lactique a été signalée très rarement lors de l'administration de doses thérapeutiques élevées d'un bêta-agoniste à courte durée d'action par voie intraveineuse ou par nébulisation, surtout chez des patients traités pour une exacerbation aiguë de l'asthme (voir la section Effets indésirables). Une hyperlactatémie peut entraîner la dyspnée et une hyperventilation compensatoire, qui pourraient être interprétées à tort comme un signe de l'échec du traitement de l'asthme et donner lieu à une intensification inappropriée du traitement par le bêta-agoniste à courte durée d'action. Par conséquent, on recommande de surveiller les patients à la recherche d'une élévation des concentrations sériques de lactate et de l'acidose métabolique qui s'ensuit dans ce contexte.

On doit faire preuve de prudence chez les patients atteints d'hyperthyroïdie.

Hypersensibilité

Une réaction d'hypersensibilité immédiate peut survenir après l'administration 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 qui ont été signalés.

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

Neurologique

La prudence est de mise chez les patients atteints de troubles convulsifs.

Respiratoire

L'utilisation excessive et répétée de sympathomimétiques en inhalation a provoqué un bronchospasme paradoxal sévère chez certains patients. Dans un tel cas, on doit cesser immédiatement l'administration du médicament et instaurer un traitement de remplacement, car dans les cas signalés, les patients n'ont répondu à aucune autre forme de traitement tant que l'administration du médicament n'avait pas été interrompue.

Populations particulières

Femmes enceintes : À l'exemple des autres bêtamimétiques, le salbutamol n'est pas approuvé pour prévenir ou arrêter le travail prématuré.

En raison du risque d'œdème pulmonaire et d'ischémie myocardique observé lors de l'emploi des bêtamimétiques dans la prise en charge du travail prématuré, un médecin expérimenté en cardiologie doit bien évaluer l'état cardiovasculaire de la patiente avant d'administrer la solution pour perfusion VENTOLIN[®] à une patiente présentant une cardiopathie connue.

Aucune étude pertinente et bien contrôlée n'a été réalisée chez la femme enceinte, et les données publiées relatives à l'innocuité du médicament durant les premiers stades de la grossesse sont rares. L'administration de tout médicament pendant la grossesse ne doit être envisagée que si les avantages escomptés pour la mère l'emportent sur les risques du traitement pour le fœtus.

La pharmacovigilance effectuée à l'échelle mondiale révèle de rares cas d'anomalies congénitales diverses, y compris des fissures palatines et des malformations des membres, chez les enfants de patientes traitées par le salbutamol. Certaines de ces mères avaient pris plusieurs médicaments durant la grossesse. Comme aucun schéma constant ne peut être dégagé de ces observations, et que le taux des anomalies congénitales dans la population générale est de 2 à 3 %, il est impossible d'établir une relation entre ces troubles et le salbutamol.

Travail et accouchement : Selon des rapports, des doses élevées de salbutamol administrées par voie intraveineuse inhibent les contractions utérines.

Par conséquent, la prudence est de mise quand on prescrit la solution pour perfusion VENTOLIN[®] à une femme enceinte pour soulager un bronchospasme, afin d'éviter d'interférer avec la contractilité utérine. Durant la perfusion i.v. de salbutamol, il convient de surveiller le pouls de la mère, lequel ne doit normalement pas dépasser 140 battements par minute.

Vu que des cas d'œdème pulmonaire et d'ischémie myocardique ont été signalés chez la mère pendant ou après le travail prématuré chez des patientes recevant des bêta₂-agonistes, on doit surveiller attentivement le bilan hydrique et la fonction cardio-

respiratoire, y compris l'ECG de ces patientes. Si des signes d'œdème pulmonaire ou d'ischémie myocardique se manifestent, on doit envisager l'arrêt du traitement (voir la section Effets indésirables).

Femmes qui allaitent : Comme le salbutamol passe probablement dans le lait maternel et qu'il est associé à un pouvoir tumorigène dans certaines études effectuées chez l'animal, on doit décider 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 si le salbutamol a des effets nocifs sur le nouveau-né.

Pédiatrie : La posologie de la solution pour perfusion VENTOLIN[®] n'a pas été établie chez les enfants. À l'heure actuelle, on ne dispose pas de suffisamment de données pour recommander un schéma posologique chez cette population de patients.

Surveillance et épreuves de laboratoire

Conformément à la pratique actuelle régissant le traitement de l'asthme, il convient de surveiller la réponse du patient en clinique et d'effectuer des épreuves de la fonction respiratoire.

On doit surveiller l'électrocardiogramme ainsi que les concentrations sériques de potassium et de glucose pendant les perfusions continues de salbutamol.

Surveillance et maîtrise de l'asthme

L'absence de réponse à une dose de salbutamol qui était auparavant efficace indique une détérioration de l'état de santé du patient; on doit alors communiquer sans tarder avec le médecin.

Dans les cas d'aggravation de l'asthme, il n'est pas approprié d'augmenter la dose du bêta₂-agoniste seulement, surtout pendant une période prolongée. On doit plutôt réévaluer le plan de traitement du patient et envisager de prescrire concurremment un anti-inflammatoire. Une détérioration soudaine ou progressive de la maîtrise de l'asthme est susceptible de menacer la vie du patient; il faut donc réévaluer le plan de traitement et envisager le recours à une corticothérapie.

EFFETS INDÉSIRABLES

Aperçu des effets indésirables du médicament

Les tremblements fins des muscles squelettiques figurent parmi les effets indésirables courants de la solution pour perfusion VENTOLIN[®]. Ils sont imputables à la stimulation directe des récepteurs β₂-adrénergiques des muscles squelettiques par le salbutamol. De très rares cas de crampes musculaires temporaires ont été signalés.

Une augmentation reliée à la dose de la fréquence cardiaque, consécutive à une réduction de la résistance périphérique causée par une vasodilatation, peut survenir à la suite de l'administration parentérale de salbutamol, et elle peut causer des palpitations. Il est plus probable que cet effet se manifeste chez les patients dont la fréquence cardiaque est

normale. Chez les patients présentant une tachycardie sinusale pré-existante, et surtout chez ceux qui sont atteints de l'état de mal asthmatique, la fréquence cardiaque tend à diminuer à mesure que l'état du patient s'améliore. Des arythmies cardiaques (y compris une fibrillation auriculaire ainsi qu'une tachycardie supraventriculaire ou des extrasystoles) ont été signalées, et plus généralement chez des patients prédisposés.

Dans la prise en charge du travail prématuré chez la femme enceinte, le salbutamol en solution pour perfusion a été associé peu fréquemment à un œdème pulmonaire et à une ischémie myocardique. Les patientes présentant des facteurs prédisposants, y compris des grossesses multiples, une surcharge liquidienne, une infection chez la mère ou la prééclampsie, peuvent courir un plus grand risque de manifester un œdème pulmonaire.

On a fait état de bronchospasme paradoxal à la suite de l'administration de salbutamol par inhalation, qui a nécessité l'arrêt immédiat du médicament et l'instauration d'une autre forme de traitement. Comme avec d'autres β_2 -agonistes, de rares cas d'hyperactivité ont été signalés chez l'enfant suite à la prise de salbutamol.

Une hypokaliémie potentiellement grave peut être causée par des β_2 -agonistes, principalement s'ils sont administrés par voie parentérale ou par nébulisation.

Les autres effets indésirables pouvant se manifester suite à la prise de salbutamol sont les suivants : transpiration, céphalées, étourdissements, bouffées vasomotrices, nausées, vomissements, crampes musculaires, insomnie, somnolence, agitation, irritabilité, malaise thoracique, difficulté à uriner, hypertension, angine, vertige, stimulation du système nerveux central, goût inhabituel et sécheresse ou irritation de l'oropharynx.

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.

L'acidose lactique a également été signalée très rarement chez des patients recevant du salbutamol par voie intraveineuse pour le traitement d'une exacerbation aiguë de l'asthme.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Interactions médicament-médicament

Tableau 1 : Interactions médicament-médicament établies ou possibles

Sulfate de salbutamol	Réf.	Effet	Commentaire
Inhibiteurs de la monoamine-oxydase ou antidépresseurs tricycliques	C	Les effets du salbutamol sur l'appareil cardiovasculaire pourraient être potentialisés.	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 ou épinéphrine	C	Risque d'effets dangereux sur l'appareil cardiovasculaire	On ne doit pas employer conjointement du salbutamol et un autre bronchodilatateur sympathomimétique ou de l'épinéphrine. Si d'autres médicaments adrénergiques doivent être administrés, par une voie quelconque, à un patient qui prend déjà du salbutamol, on doit faire preuve de prudence afin d'éviter des effets dangereux sur l'appareil cardiovasculaire. Il faut adapter l'administration concomitante de ces médicaments aux besoins de chacun et ne pas les employer de façon systématique. S'il est nécessaire d'avoir recours régulièrement à une telle association, il faut envisager un autre traitement.
Bêta-bloquants	C	Peuvent contrer l'action du salbutamol.	L'administration conjointe de salbutamol et de bêta-bloquants, 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 ces effets soit inconnue.	Les modifications du tracé ECG et/ou l'hypokaliémie pouvant résulter de l'administration d'un diurétique n'épargnant pas le potassium (diurétique de l'anse ou diurétiques thiazidiques, p. ex.) peuvent être considérablement accentuées 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.

Digoxine	C	Peut entraîner des diminutions des concentrations sériques de digoxine. L'importance clinique de ces observations chez les patients atteints d'une maladie obstructive des voies respiratoires qui reçoivent du salbutamol et de la digoxine de façon régulière est toutefois inconnue.	Des diminutions moyennes des concentrations sériques de digoxine de 16 % et de 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 dix jours. Il demeure néanmoins prudent d'évaluer soigneusement les taux sériques de digoxine chez les sujets qui reçoivent concurremment de la digoxine et du salbutamol.
----------	---	--	--

Légende : C = Énoncé de classe

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Posologie recommandée et modification posologique

Adultes

Bronchospasme sévère et état de mal asthmatique

Perfusion intraveineuse continue

5 microgrammes/minute qu'on peut augmenter à 10, puis à 20 microgrammes/minute à intervalles de 15 à 30 minutes, au besoin. On peut préparer une solution pour perfusion en diluant 5 mL de VENTOLIN[®] en solution pour perfusion i.v. (à 1,0 mg/mL) dans 500 mL d'une solution i.v. appropriée de manière à obtenir une concentration de salbutamol de 10 microgrammes/mL.

IL NE FAUT PAS INJECTER VENTOLIN EN SOLUTION POUR PERFUSION I.V. NON DILUÉ. SA CONCENTRATION DOIT ÊTRE RÉDUITE DE 50 % AVANT L'ADMINISTRATION. La solution pour perfusion VENTOLIN[®] est compatible, dans des sacs de PVC ou des flacons de verre, avec les diluants suivants : eau pour injection BP, chlorure de sodium pour injection BP, dextrose pour injection BP, ainsi que solution de chlorure de sodium et de dextrose pour injection BP. Les solutions renfermant du dextrose peuvent ne pas convenir aux patients atteints de diabète sucré, en raison du risque possible de surcharge en glucose (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Enfants

La posologie de la solution pour perfusion VENTOLIN[®] n'a pas été établie pour les enfants. À l'heure actuelle, on ne dispose pas de suffisamment de données pour recommander un schéma posologique pour les enfants.

Administration

La solution pour perfusion VENTOLIN[®] ne doit pas être administrée conjointement avec un autre médicament dans la même perfusion.

Lorsqu'elle est praticable, la perfusion intraveineuse continue est la méthode d'administration de prédilection.

Solutions reconstituées : La solution pour perfusion VENTOLIN[®] peut être diluée avec les liquides suivants : eau pour injection BP, chlorure de sodium pour injection BP, solution de chlorure de sodium et de dextrose pour injection BP ou dextrose pour injection BP. Ce sont les seuls diluants recommandés.

Comme pour tous les médicaments d'usage parentéral, les préparations intraveineuses doivent faire l'objet d'une inspection visuelle qui permettra de vérifier la clarté et la coloration du produit ainsi que la présence de particules, d'un précipité ou d'une fuite avant l'administration du produit, quand la solution et le contenant le permettent.

Toute solution pour perfusion VENTOLIN[®] diluée avec un liquide pour perfusion qui n'a pas été utilisée dans les 24 heures suivant sa préparation doit être jetée.

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 la tachycardie, l'arythmie cardiaque, l'hypokaliémie, l'hypertension et, dans les cas extrêmes, la mort subite. Les taux sériques de potassium doivent être surveillés.

Des nausées, des vomissements et l'hyperglycémie ont été signalés, surtout chez les enfants et lorsque le salbutamol avait été pris par voie orale.

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 bêta-bloquant cardiosélectif (le métoprolol ou l'aténolol, p. ex.) tout en gardant présent à l'esprit le risque de déclencher une crise d'asthme.

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 objectivée par la spirométrie.

ENTREPOSAGE ET STABILITÉ

La solution pour perfusion VENTOLIN[®] doit être protégée de la lumière et conservée à température ambiante contrôlée (entre 15 et 30 °C).

PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

VENTOLIN[®] en solution pour perfusion i.v. à 5 mg dans 5 mL (1 000 microgrammes/mL) se présente en ampoules de 5 mL renfermant 5 mg de salbutamol (sous forme de sulfate de salbutamol) dans une solution isotonique stérile dont le pH a été ajusté à 3,5 avec de l'acide sulfurique et/ou de l'hydroxyde de sodium.

Les ampoules sont faites de verre neutre incolore. La solution est limpide d'incolore à jaune paille pâle.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

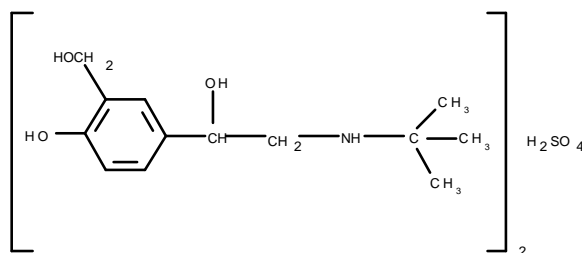
Substance pharmaceutique

Nom propre : sulfate de salbutamol

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

Formule moléculaire et masse moléculaire : $[\text{C}_{13}\text{H}_{21}\text{NO}_3]_2 \cdot \text{H}_2\text{SO}_4$ 576,71

Formule développée :



Propriétés physicochimiques :

Description : Poudre blanche ou presque blanche, qui est inodore ou presque.

Solubilité : Le sulfate de salbutamol est soluble dans 4 parties d'eau, légèrement soluble dans l'éthanol (96 %), le chloroforme et l'éther.

pH : Le pH d'une solution à 5 % de sulfate de salbutamol dans l'eau distillée est de 4,3.

Valeurs pKa : Les valeurs pK_a du salbutamol sont de 9,3 et de 10,3.

Point de fusion : Le salbutamol se décompose, en fondant, à environ 155 °C.

Solution pour perfusion i.v. VENTOLIN[®] : Salbutamol (à 1 000 µg/mL, sous forme de sulfate de salbutamol); chlorure de sodium (8,8 mg/mL); acide sulfurique (5 % v/v) et/ou hydroxyde de sodium pour l'ajustement du pH; eau pour injection.

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Animaux

Le salbutamol exerce une action relativement sélective sur les récepteurs β_2 -adrénergiques des muscles lisses bronchiques et vasculaires. Chez des cobayes anesthésiés, le salbutamol administré par voie intraveineuse à une dose de 100 µg/kg prévient complètement le bronchospasme déclenché par l'acétylcholine.

Chez des chiens anesthésiés, la puissance du salbutamol correspond au cinquième de celle de l'isoprénaline au regard de la vasodilatation des muscles squelettiques.

Dans la préparation isolée d'oreillette de cobayes, le salbutamol a été 500 et 2 500 fois moins puissant que l'isoprénaline quant à l'accroissement de la vitesse et de la force de contraction, respectivement.

L'administration à des cobayes de salbutamol en aérosol à la dose de 250 µg/mL pendant une minute a permis de prévenir le bronchospasme provoqué par l'acétylcholine, sans effet sur la fréquence cardiaque.

Chez des chats et des chiens anesthésiés, le salbutamol a prévenu le bronchospasme provoqué par 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 du muscle papillaire du chien, d'oreillette de cobaye et de muscle cardiaque humain ont révélé que le salbutamol a un effet minimal sur les récepteurs β -adrénergiques du cœur.

Chez six chiens ayant subi un pontage cardiaque droit, le salbutamol, administré à raison de 25 µg/mL, a amélioré l'efficacité du ventricule gauche et le débit coronarien.

Dans de récentes études réalisées chez des animaux de laboratoire (porc miniature, rongeur et chien), on a observé des cas d'arythmie et de mort subite (avec signes histologiques de nécrose du myocarde) lorsque des β -agonistes et des méthylxanthines ont été administrés conjointement. La portée de ces résultats chez l'humain est actuellement inconnue.

Humains

Le salbutamol administré par voie intraveineuse possède environ le dixième de l'activité chronotrope positive de l'isoprénaline administrée par voie intraveineuse.

Le salbutamol et l'isoprénaline ont présenté une activité bronchodilatatrice équivalente lorsqu'ils ont été administrés par voie intraveineuse. Toutefois, il a fallu accroître de

7 fois la vitesse de perfusion du salbutamol pour augmenter la fréquence cardiaque autant qu'avec l'isoprénaline.

Le salbutamol administré par voie intraveineuse a accru la réponse ventilatoire au CO₂ inhalé, tant en hypoxie qu'en hyperoxie. On a noté une augmentation de la fréquence cardiaque qui était plus marquée lorsque l'hypoxie était accompagnée d'hypercapnie. Les concentrations plasmatiques de potassium ont été abaissées tandis que les concentrations de glucose plasmatique et d'insuline sérique ont été augmentées.

L'administration de salbutamol par voie intraveineuse a provoqué une augmentation des taux sanguins d'insuline, d'acides gras non estérifiés, de glucose, de lactate et de corps cétoniques. Les concentrations sériques de potassium, de bicarbonate, de phosphate, de calcium, de magnésium et de corticostéroïdes ont été abaissées.

Administrée conjointement par perfusion, l'aminophylline a potentialisé les effets du salbutamol sur le métabolisme.

Chez les asthmatiques, le salbutamol – administré par voie orale, en aérosol ou par voie intraveineuse – est métabolisé en son ester 4'-O-sulfate. Le salbutamol libre et le métabolite sont tous deux excrétés dans l'urine; la proportion entre les deux varie selon la voie d'administration, ce qui semble indiquer qu'un métabolisme se fait dans l'intestin ou le foie, ou encore dans les deux. Les essais pharmacologiques ont montré que le métabolite avait une action stimulante négligeable et une activité bloquante nulle sur les récepteurs β -adrénergiques.

TOXICOLOGIE

Toxicité aiguë

DL₅₀ intraveineuse	
Souris (10)	72 mg/kg
Souris (10)	60 mg/kg

DL₅₀ orale	
Souris (10)	> 2 000 mg/kg
Rat (10)	> 2 000 mg/kg

DL₅₀ intrapéritonéale chez le rat	
Nouveau-né (155)	216 mg/kg
Sevré (100)	524 mg/kg
Six semaines (90)	437 mg/kg

(Le nombre d'animaux est indiqué entre parenthèses.)

La fréquence respiratoire chez les animaux traités par 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 orale unique de 50 mg/kg de salbutamol.

Toxicité subaiguë (quatre mois)

Rat

Des rats ont reçu, quotidiennement, 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'AST étaient élevées; celles du glucose sanguin et des protéines plasmatiques sont demeurées inchangées. Aux doses élevées, les hypophyses contenaient, dans la fente hypophysaire, une plus grande quantité de matériel positif pour l'adénome.

Chien

Des chiens ont reçu quotidiennement, par voie orale, des doses croissantes de 0,05 mg/kg à 12,5 mg/kg de salbutamol. Le taux d'hémoglobine et l'hématocrite étaient légèrement plus faibles, particulièrement aux doses plus élevées. La numération leucocytaire a diminué après 16 semaines de traitement, quelle que soit la dose. La numération plaquettaire a augmenté après huit semaines, à la dose la plus élevée. Aucun des paramètres biochimiques n'a été modifié de façon significative. Le seul changement histologique significatif a été l'apparition de corps amyloïdes dans l'estomac, attribuable à un trouble de sécrétion du mucus. L'inhalation de 1 000 µg de salbutamol en aérosol pendant trois mois n'a entraîné aucune modification morphologique des poumons, de la trachée, des ganglions lymphatiques, du foie ni du cœur. L'inhalation de salbutamol en poudre sèche pendant 30 jours à des doses quotidiennes moyennes pouvant atteindre 144 mg a entraîné les effets pharmacologiques escomptés sans altérer la santé d'une manière apparente. Tous les animaux ayant participé à l'essai ont survécu et l'examen des organes et des tissus n'a révélé aucun changement significatif.

Toxicité à long terme

Des études de toxicité à long terme ont été réalisées dans deux centres séparés. Cinquante rates Charles River CD albinos ont reçu par voie orale 2, 10 ou 50 mg/kg/jour de salbutamol pendant 104 semaines, 50 rates Charles River CD d'origine Sprague-Dawley, 20 mg/kg/jour pendant 50 semaines, et 50 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.

Cancérogénicité

Dans une étude de deux ans menée chez le rat, le sulfate de salbutamol, employé à des doses correspondant à 111, 555 et 2 800 fois la dose maximale en inhalation recommandée chez l'humain, a causé une augmentation significative, liée à la dose, de la fréquence de 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

Souris

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 et quand il est administré par voie sous-cutanée à 0,2 fois la dose orale maximale chez l'enfant (pesant 21 kg) et à 0,4 fois la dose orale maximale chez l'adulte.

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).

Rat

Chez le rat, l'administration de salbutamol par voie orale à raison de 0,5, 2,32, 10,75 et 50 mg/kg/jour pendant toute la période de gestation n'a provoqué aucun effet indésirable. Lorsque le médicament a été administré à des doses atteignant 50 mg/kg/jour pendant deux générations consécutives, aucun effet indésirable sur la fonction reproductrice des rats, mâles ou femelles, n'a été observé. Le seul effet toxique enregistré a été une augmentation de la mortalité néonatale dans le groupe ayant reçu la dose la plus élevée.

Lapin

Le salbutamol n'a occasionné aucun effet indésirable lorsqu'il a été administré par voie orale à raison de 0,5, 2,32 ou 10,75 mg/kg/jour pendant toute la gestation. Lors d'une étude de reproduction effectuée chez des lapines Stride Dutch qui ont reçu une dose de 50 mg/kg, soit l'équivalent de 78 fois la dose orale maximale recommandée chez l'humain, un cranoschisis a été observé chez 7 des 19 fœtus (soit 37 %). À la dose de 50 mg/kg/jour, il a inhibé la prise de poids des lapines.

RÉFÉRENCES

1. Beswick K, Davies J, Davey AJ. A comparison of intravenous aminophylline and salbutamol in the treatment of severe bronchospasm. *Practitioner* avril 1975;214(1282):561-6.
2. Bloomfield P, Carmichael J, Petrie GR, Jewell NP, Crompton GK. Comparison of salbutamol given intravenously and by intermittent positive-pressure breathing in life-threatening asthma. *Br Med J* 31 mars 1979;1(6167):848-50.
3. Coady TJ, Stewart CJ, Davis HJ. Determination of the optimum dose of subcutaneous salbutamol in asthmatic patients. *Br J Clin Pharmacol* avril 1976;3(2) :239-42.
4. Crawford SM, Miles DW. Salbutamol and cardiac arrhythmias. *Curr Med Res Opin* 1981;7(6);410-5.
5. Evans WV, Monie RD, Crimmins J, Seaton A. Aminophylline, salbutamol and combined intravenous infusions in acute severe asthma. *Br J Dis Chest* oct. 1980;74(4) :385-9.
6. Femi-Pearse D, George WO, Ilechukwu ST, Elegbelye OO, Afonja AO. Comparison of intravenous aminophylline and salbutamol in severe asthma. *Br Med J* 19 février 1977;1(6059)491.
7. Fitchett DH, McNicol MW, Riordan JF. Intravenous salbutamol in management of status asthmaticus. *Br Med J* 11 janvier 1975;1(5949):53-5.
8. Georg J. The treatment of status asthmaticus. *Allergy* mai 1981;36(4):219-32.
9. Hambleton G, Stone MJ. Comparison of IV salbutamol with IV aminophylline in the treatment of severe, acute asthma in childhood. *Arch Dis Childh* mai 1979;54(5):391-2.
10. Handslip PD, Dart AM, Davies BH. Intravenous salbutamol and aminophylline in asthma: a search for synergy. *Thorax* oct. 1981;36(10):741-4.
11. Hetzel MR, Clark TJ. Comparison of intravenous and aerosol salbutamol. *Br Med J* 16 oct. 1976;2(6041):919.
12. Ingram J, Gaddie J, Skinner C, Palmer KN. The effect of intramuscular salbutamol in asthmatics. *Br J Clin Pharmacol* juin 1975;2(3):263-6.
13. Jenkins CR, Marlin GE. The metabolic actions of intravenous salbutamol and aminophylline singly and in combination. *Br J Clin Pharmacol* février 1981;11(2):197-201.

14. Johnson AJ, Spiro SG, Pidgeon J, Bateman S, Clarke SW. Intravenous infusion of salbutamol in severe acute asthma. *Br Med J* 22 avril 1978;1(6119):1013-5.
15. Lawford P, Jones BJ, Milledge JS. Comparison of intravenous and nebulised salbutamol in initial treatment of severe asthma. *Br Med J* 14 janvier 1978;1(6105):84.
16. Leitch AG, Clancy LJ, Costello JF, Flenley DC. Effect of intravenous infusion of salbutamol on ventilatory response to carbon dioxide and hypoxia and on heart rate and plasma potassium in normal men. *Br Med J* 14 février 1976;1(6006):365-7.
17. Lin C, Li Y, McGlotten J, Morton JB, Symchowicz S. Isolation and identification of the major metabolite of albuterol in human urine. *Drug Metab Dispos* mai 1977;5(3):234-8.
18. Marlin GE, Turner P. Intravenous treatment with rimiterol and salbutamol in asthma. *Br Med J* 28 juin 1975;2(5973):715-9.
19. May CS, Paterson JW, Spiro SG, Johnson AJ. Effect of intravenous injection of salbutamol in asthma. *Br J Clin Pharmacol* décembre 1975;2(6):495-501.
20. Neville A, Palmer JB, Gaddie J, May CS, Palmer KN, Murchison LE. Metabolic effects of salbutamol: comparison of aerosol and intravenous administration. *Br Med J* 12 février 1977;1(6058):413-4.
21. Nogrady SG, Hartley JP, Seaton A. Metabolic effects of intravenous salbutamol in the course of acute severe asthma. *Thorax* octobre 1977;32(5):559-62.
22. Semple PD, Legge JS, Habeshaw T. Intramuscular salbutamol in acute asthma. *Br J Clin Pharmacol* octobre 1976;3(5):935-6.
23. Spiro SG, Johnson AJ. Intravenous infusion of salbutamol in the treatment of asthma. *Br J Clin Pharmacol* décembre 1975;2(6):503-8.
24. Thompson P, Friedman M. Intramuscular salbutamol in treatment of acute exacerbations of childhood asthma. *Arch Dis Child* juillet 1977;52(7):551-4.
25. Tribe AE, Wong RM, Robinson JS. A controlled trial of intravenous salbutamol and aminophylline in acute asthma. *Med J Aust* 13 novembre 1976;2(20):749-52.
26. Williams S, Seaton A. Intravenous or inhaled salbutamol in severe acute asthma? *Thorax* octobre 1977;32(5):555-8.
27. Williams SJ, Parrish RW, Seaton A. Comparison of intravenous aminophylline and salbutamol in severe asthma. *Br Med J* 20 décembre 1975;4(5998):685.

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

Pr VENTOLIN® solution pour perfusion i.v. sulfate de salbutamol pour injection

Le présent dépliant constitue la troisième et dernière partie de la « monographie de produit » de VENTOLIN® en solution pour perfusion i.v. 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® en solution pour perfusion i.v. Pour toute question au sujet de ce médicament, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien. Seul un médecin peut vous prescrire ce médicament.

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Les raisons d'utiliser ce médicament :

Votre médecin vous a prescrit un médicament appelé VENTOLIN® en solution pour perfusion i.v., utilisé pour aider à soulager les troubles respiratoires chez les personnes souffrant :

- d'asthme
- d'autres maladies pulmonaires.

VENTOLIN® en solution pour perfusion i.v. doit être administré uniquement par un professionnel de la santé. Il peut être injecté dans un muscle ou dans une veine. **N'essayez pas d'utiliser VENTOLIN® en solution pour perfusion i.v. de votre propre chef.**

Les effets de ce médicament :

Le salbutamol est un médicament faisant partie du groupe des bronchodilatateurs. Il agit en calmant les muscles tapissant les parois des petites voies respiratoires, 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® en solution pour perfusion i.v. si :

- vous êtes allergique à ce médicament ou à un des ingrédients de la préparation (voir la section « Les ingrédients non médicinaux importants sont : »);
- votre cœur bat plus vite qu'à la normale;
- vous êtes à risque de faire une fausse couche.

L'ingrédient médicinal est :

VENTOLIN® en solution pour perfusion i.v. contient du sulfate de salbutamol.

Les ingrédients non médicinaux importants sont :

VENTOLIN® en solution pour perfusion i.v. contient du chlorure de sodium, de l'acide sulfurique et/ou de l'hydroxyde de sodium.

La présentation :

VENTOLIN® en solution pour perfusion i.v. est présenté en ampoules de 5 mL renfermant 5 mg de salbutamol sous forme de sulfate de salbutamol.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Consultez votre médecin ou votre pharmacien **avant** d'utiliser VENTOLIN® en solution pour perfusion i.v. 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 la thyroïde.
- vous êtes actuellement traité pour l'hypertension ou un trouble cardiaque.
- vous souffrez de diabète.
- vous avez des antécédents de convulsions.
- vous êtes enceinte ou vous allaitez.

De rares cas d'acidose lactique (trop grande quantité d'acide lactique dans le sang) ont été signalés chez des patients recevant des doses élevées de VENTOLIN® en solution pour perfusion i.v. Si vous présentez des symptômes (voir le tableau sur les effets secondaires graves), communiquez immédiatement avec votre médecin.

Si vous remarquez que l'essoufflement ou le sifflement respiratoire s'aggravent, dites-le à votre médecin le plus tôt possible. Également, 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. 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 vous fasse d'autres recommandations.

Travail et accouchement

Des études ont montré que des doses élevées de VENTOLIN® (salbutamol) en injection peuvent ralentir le travail (contractions de l'utérus), **mais VENTOLIN® n'est pas approuvé au Canada pour le traitement du travail prématuré.** En raison des effets secondaires du médicament sur le cœur et la circulation sanguine (voir la section « Procédures à suivre en ce qui concerne les effets secondaires ») et pour éviter d'interférer avec les contractions utérines, VENTOLIN® pour injection doit être employé avec prudence chez les femmes enceintes éprouvant des troubles respiratoires durant le travail.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Assurez-vous que votre médecin sait quels autres médicaments vous prenez [agents contre la dépression ou les allergies, autres médicaments dégagant 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 ainsi que les produits de naturopathie et de médecine douce.

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

VENTOLIN® en solution pour perfusion i.v. ne doit pas être administré par le patient lui-même. Il doit être administré sous la supervision d'un professionnel de la santé.

Dose habituelle :

Perfusion intraveineuse continue :
5 microgrammes/minute qu'on peut augmenter à 10, puis à 20 microgrammes/minute à intervalles de 15 à 30 minutes, au besoin. On peut préparer une solution pour perfusion en diluant 5 mL de VENTOLIN en solution pour perfusion i.v. (à 1,0 mg/mL) dans 500 mL d'une solution i.v. appropriée de manière à obtenir une concentration de salbutamol de 10 microgrammes/mL.

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®. 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 ressentez une douleur à la poitrine, si vous sentez que votre rythme cardiaque est irrégulier ou encore si vous vous sentez mal par ailleurs ou éprouvez des symptômes inexplicables, communiquez immédiatement avec votre médecin.

Informez votre médecin sur-le-champ si vous présentez un essoufflement, une respiration sifflante, une douleur à la poitrine ou une toux, car ces symptômes pourraient traduire une accumulation de liquide dans les poumons (œdème pulmonaire). La douleur à la poitrine peut également être un signe d'un approvisionnement réduit du muscle cardiaque en oxygène (ischémie myocardique).

Cette liste d'effets secondaires n'est pas exhaustive. Si vous ressentez un effet inattendu après la prise de VENTOLIN® en solution pour perfusion i.v., communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET PROCÉDURES À SUIVRE

Symptôme/effet		Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et téléphonez à votre médecin ou à votre pharmacien*
		Seulement pour les effets secondaires graves	Dans tous les cas	
Très rare	Augmentation de la respiration sifflante ou du serrement à la poitrine ou difficulté à respirer (signe d'un bronchospasme)			✓
	<i>Réactions allergiques (hypersensibilité)</i> Enflure des paupières, du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge, s'accompagnant d'une difficulté à respirer, à parler ou à avaler (signes d'œdème de Quincke). Éruption cutanée, ou autre effet sur la peau ou les yeux, démangeaisons ou fièvre. Évanouissement lorsque la tension artérielle est trop faible (signe d'hypotension).			✓
	Respiration profonde et rapide, vomissements, douleur abdominale, perte de poids, fatigue, malaise (signes d'acidose lactique-trop grande quantité d'acide lactique dans le sang)			✓

* Si vous pensez que vous présentez ces effets secondaires, il importe que vous consultiez immédiatement votre médecin.

COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

Conservez VENTOLIN® en solution pour perfusion i.v. entre 15 et 30 °C, à l'abri de la lumière.

SIGNALEMENT DES EFFETS SECONDAIRES SUSPECTÉS

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

GlaxoSmithKline Inc. a rédigé ce dépliant.

Dernière révision : 3 octobre 2007

© 2007 GlaxoSmithKline Inc. Tous droits réservés.

® VENTOLIN est une marque déposée, utilisée sous par GlaxoSmithKline Inc.