

**MONOGRAPHIE DE PRODUIT
INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS POUR LES PATIENTS SUR LES
MÉDICAMENTS**

PrAIROMIR^{MD}

Salbutamol en aérosol pour inhalation, norme maison
100 mcg de salbutamol (sous forme de sulfate de salbutamol) par activation

**Bronchodilatateur
Stimulant des récepteurs β_2 -adrénergiques**

Bausch Health, Canada Inc.
2150 St-Elzear Blvd. Ouest
Laval, Québec H7L 4A8
Canada

Date de révision:
22 décembre 2020

Numéro de contrôle de la soumission: 241784

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 9
- POSOLOGIE ET ADMINISTRATION..... 11
- SURDOSAGE..... 13
- MODE D’ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE 13
- ENTREPOSAGE ET STABILITÉ 14
- INSTRUCTIONS PARTICULI RES DE MANIPULATION 14
- FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT 15

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES..... 16

- RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES 16
- ESSAIS CLINIQUES 17
- PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE 22
- TOXICOLOGIE 23
- RÉFÉRENCES 26

PARTIE III: RENSEIGNEMENTS POUR LES CONSOMMATEURS SUR LES MÉDICAMENTS..... 27

Pr**AIROMIR**^{MD}

Salbutamol en aérosol pour inhalation, norme maison
100 mcg de salbutamol (sous forme de sulfate de salbutamol) par activation

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme posologique et concentration	Ingrédients non médicamenteux
Inhalation	Aérosol pour inhalation / 100 mcg salbutamol par activation	1,1,1,2-tetrafluoroethane (HFA-134a), éthanol, et acide oléique

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

Adultes et enfants (âgés de 6 ans et plus)

AIROMIR (sulfate de salbutamol) en aérosol 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 réversible constitue un facteur aggravant;
- la prévention de l'asthme causé par l'effort.

Pédiatrie (< 6 ans)

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

CONTRE-INDICATIONS

AIROMIR (sulfate de salbutamol) en aérosol pour inhalation est contre-indiqué :

- chez les patients qui présentent une hypersensibilité au salbutamol ou à l'un des ingrédients d'AIROMIR en aérosol pour inhalation (*voir* **PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT**).
- comme agent tocolytique chez les patientes susceptibles d'accoucher prématurément ou de faire une fausse couche.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Généralités

Les patients doivent être prévenus d'avoir toujours sur eux leur aérosol pour inhalation AIROMIR pour pouvoir l'utiliser immédiatement dans le cas d'une crise de bronchospasme ou d'asthme.

Si le traitement par AIROMIR en aérosol pour inhalation n'atténue pas de façon significative les symptômes du patient ou si l'état de ce dernier 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.

Aggravation de l'asthme

L'asthme peut s'aggraver avec le temps. Si le patient a besoin d'inhaler du salbutamol plus fréquemment qu'à l'habitude, cela pourrait être un signe d'aggravation de l'asthme. Il faut alors réévaluer le patient et son plan de traitement et envisager d'ajuster son traitement d'entretien contre l'asthme. Si le traitement par salbutamol en inhalation ne suffit pas à lui seul pour maîtriser l'asthme, un traitement anti-inflammatoire concomitant devrait être inclus dans le schéma thérapeutique (*voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION*). 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.

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 produit 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

Il a été signalé que des doses élevées de salbutamol administrées par voie intraveineuse peuvent aggraver un diabète ou une acidocétose préexistants. En outre, les agonistes des récepteurs β -adrénergiques, y compris le salbutamol administré par voie intraveineuse, peuvent abaisser la concentration sérique de potassium, probablement par un mécanisme de dérivation intracellulaire. On ignore dans quelle mesure cette observation est pertinente dans le cas d'AIROMIR en aérosol pour inhalation lorsqu'il est administré à la dose quotidienne recommandée, puisque la dose délivrée par l'aérosol est beaucoup plus faible que celle administrée par voie intraveineuse. La prudence est de mise en présence d'asthme aigu grave, car l'hypokaliémie peut être potentialisée

par un traitement concomitant par des dérivés de la xanthine, des stéroïdes ou des diurétiques, ainsi que par l'hypoxie. L'hypokaliémie rend les patients traités par des digitaliques plus vulnérables aux arythmies cardiaques. Il est recommandé de surveiller la concentration sérique de potassium dans de telles situations.

On doit faire preuve de prudence chez les patients qui présentent une hyperthyroïdie.

Hypersensibilité

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

On doit faire preuve de prudence chez les patients qui présentent une réponse particulièrement prononcée aux amines sympathomimétiques.

Neurologique

On doit faire preuve de prudence chez les patients qui présentent des troubles convulsifs.

Respiratoire

Sous l'effet d'un usage excessif répété de préparations de sympathomimétiques en inhalation, des cas de bronchospasme paradoxal graves ont été signalés et ont causé la mort chez certains patients. La cause de l'état réfractaire ou du décès est inconnue. Toutefois, on soupçonne dans les cas mortels un arrêt cardiaque secondaire à la survenue inattendue d'une crise d'asthme grave et à l'hypoxie qui s'en est suivie.

Populations particulières

Femmes enceintes

Le salbutamol est utilisé couramment depuis de nombreuses années chez l'être humain, sans conséquence néfaste 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.

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.

Une étude de reproduction portant sur AIROMIR en aérosol pour inhalation a été menée chez le rat, et aucun effet tératogène n'a été observé. Les études sur le gaz propulseur HFA -134a réalisées chez des rates et des lapines gravides n'ont révélé aucun risque particulier.

Travail et accouchement

Même si aucun rapport de cas sur l'utilisation d'AIROMIR en aérosol pour inhalation pendant le travail et l'accouchement n'a été soumis au fabricant, il a été signalé que des doses élevées de salbutamol administrées par voie intraveineuse inhibent les contractions utérines. Bien que cet effet soit fort improbable lorsque le produit est administré sous forme d'aérosol, il faut tout de même le garder à l'esprit.

Femmes qui allaitent

Puisque le salbutamol est susceptible d'être excrété dans le lait maternel, et comme des études effectuées chez l'animal ont montré que le salbutamol pouvait être tumorigène, il y aura lieu de 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 toutefois si le salbutamol présent dans le lait maternel exerce des effets nocifs sur le nouveau-né.

Pédiatrie (6 ans à < 12 ans)

Chez l'enfant, l'usage de l'aérosol-doseur dépend de la capacité de l'enfant à apprendre le bon emploi du dispositif.

Pédiatrie (< 6 ans)

L'innocuité et l'efficacité de ce médicament n'ont pas été établies chez les enfants de moins de 6 ans.

Gériatrie

Comme avec d'autres β_2 -agonistes, la prudence s'impose lorsqu'on administre AIROMIR en aérosol pour inhalation à des patients âgés présentant des affections cardiovasculaires concomitantes qui pourraient s'aggraver sous l'effet de cette classe de médicaments.

Surveillance et essais 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 du salbutamol 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 sans tarder avec un médecin. Les patients doivent être avertis de ne jamais prendre plus que la dose recommandée. Un usage accru d'agonistes β_2 -adrénergiques pour maîtriser les symptômes d'asthme indique généralement une aggravation de l'asthme. 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. Il faut plutôt réévaluer le plan de traitement du patient et envisager de lui administrer concomitamment un anti-inflammatoire (*voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION*).

EFFETS INDÉSIRABLES

Aperçu des effets indésirables au 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 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 agonistes 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, vomissements, vertiges, stimulation du système nerveux central, hyperactivité chez l'enfant, goût inhabituel, sécheresse ou irritation de l'oropharynx, céphalées, palpitations, crampes musculaires transitoires, insomnie, nausées, faiblesse et étourdissements.

Effets indésirables à un médicament déterminés 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 à un médicament qui sont tirés d'essais cliniques s'avèrent utiles pour la détermination des événements indésirables liés aux médicaments et pour l'approximation des taux.

Une étude à double insu de 12 semaines a comparé AIROMIR en aérosol pour inhalation, l'inhalateur de salbutamol de marque VENTOLIN^{MD} (donnés américaines) et un placebo en aérosol contenant du HFA-134a auprès de 565 patients asthmatiques. Le tableau qui suit présente l'incidence de tous les effets indésirables (qu'ils aient été jugés attribuables ou non au médicament à l'étude par les chercheurs) qui se sont produits dans cette étude à une fréquence d'au moins 3 % dans le groupe traité par AIROMIR en aérosol pour inhalation. Seuls figurent dans le tableau les effets indésirables qui se sont produits chez le groupe traité par AIROMIR en aérosol pour inhalation ou chez celui assigné à VENTOLIN^{MD} à une fréquence supérieure à celle enregistrée chez le groupe placebo.

Tableau 1 : Fréquence des effets indésirables (pourcentage de patients) dans une étude clinique de grande envergure de 12 semaines^a

Appareil ou système/ effet indésirable (terme privilégié)	AIROMIR en aérosol pour inhalation n = 193	VENTOLIN^{MD} (US)-I en aérosol pour inhalation n = 186	Placebo en aérosol contenant du HFA-134a n = 186
Réactions au point d'administration			
Sensation au point d'inhalation	6	9	2
Effet sur le goût après inhalation	4	3	3
Organisme dans son ensemble			
Symptômes allergiques	6	4	< 1
Dorsalgie	4	2	3
Fièvre	6	2	5
Système nerveux central et périphérique			
Étourdissements	5	8	6
Tremblements	7	8	2
Système gastro-intestinal			
Nausées	10	9	5
Vomissements	7	2	3
Troubles de la fréquence et du rythme cardiaques			
Tachycardie	7	2	< 1
Troubles psychiatriques			
Nervosité	7	9	3
Troubles du système respiratoire			
Trouble des voies respiratoires	6	4	5
Rhinite	16	22	14
Infection des voies respiratoires supérieures	21	20	18
Troubles du système urinaire			
Infection des voies urinaires	3	4	2

^a Ce tableau présente tous les effets indésirables (qu'ils aient été considérés par les chercheurs comme reliés ou non au médicament) qui se sont produits à une fréquence d'au moins 3,0 % dans le groupe AIROMIR en aérosol pour inhalation et à une fréquence plus élevée dans le groupe AIROMIR en aérosol pour inhalation que dans le groupe ayant reçu l'aérosol placebo contenant du HFA-134a.

Les effets indésirables qui ont été signalés par moins de 3 % des sujets traités par AIROMIR en aérosol pour inhalation, mais dans une proportion supérieure à celle enregistrée chez le groupe placebo et qui, conséquemment, sont susceptibles d'être attribuables à AIROMIR en aérosol pour inhalation comprennent : dysphonie, dermatite de contact, augmentation de la sudation, sécheresse buccale, douleur thoracique, œdème, frissons (*rigors*), ataxie, crampes dans les

jambes, hyperkinésie, éructations, flatulences, acouphène, diabète sucré, anxiété, dépression, somnolence et éruption cutanée.

Dans une étude de petite envergure sur l'administration de doses cumulatives, les tremblements, la nervosité et les céphalées ont semblé se manifester de façon proportionnelle à la dose. Des palpitations ont également été observées durant le traitement par AIROMIR.

Effets indésirables au médicament déterminés à la suite de la surveillance après commercialisation

Les effets indésirables suivants ont été observés pendant l'utilisation du salbutamol en inhalation après sa commercialisation. Comme ces effets sont signalés sur une base volontaire par une population dont la taille exacte n'est pas connue, il n'est pas toujours possible d'estimer leur fréquence avec fiabilité ni d'établir une relation de cause à effet avec l'exposition au médicament.

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.

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.

On a très rarement signalé une acidose lactique chez les patients recevant un traitement par salbutamol administré par voie intraveineuse ou par nébulisation.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Interactions médicament-médicament

Tableau 2 : Interactions médicament-médicament établies ou possibles

Type de médicament	Réf	Effet	Commentaire clinique
Inhibiteurs de la monoamine-oxydase et antidépresseurs tricycliques	C	Peuvent potentialiser les effets du salbutamol sur l'appareil cardiovasculaire	AIROMIR en aérosol pour inhalation 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.	Il ne faut pas administrer conjointement du 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 salbutamol par inhalation, ceux-ci doivent être utilisés avec prudence. L'administration concomitante de ces médicaments doit être adaptée aux besoins de chacun 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	Les bloqueurs des récepteurs β -adrénergiques, 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.	La prudence est de mise lorsque des β -agonistes sont administrés en association avec des diurétiques n'épargnant pas le potassium. Les modifications du tracé ECG ou l'hypokaliémie qui peuvent résulter de l'administration de diurétiques n'épargnant pas le potassium (diurétiques de l'anse ou 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.
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 salbutamol et de la digoxine sur une base régulière soit inconnue.	On recommande une évaluation attentive des taux sériques de digoxine chez les patients recevant actuellement de la digoxine et du salbutamol. Des diminutions moyennes des taux 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 10 jours.

Légende: C = Énoncé de classe

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.

Un plus grand besoin d'utiliser le salbutamol en inhalation dans les cas d'asthme bronchique signifie généralement une mauvaise maîtrise ou une aggravation de l'asthme et indique que le patient et le plan de traitement doivent être réévalués. Si le traitement par salbutamol en inhalation ne suffit pas à lui seul pour maîtriser l'asthme, un traitement anti-inflammatoire concomitant devrait être inclus dans le schéma thérapeutique.

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 sans tarder 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

Soulagement des crises aiguës de bronchospasme

Adultes et adolescents (12 ans et plus) : 1 ou 2 inhalations (de 100 à 200 mcg de salbutamol).

Enfants (6-11 ans) : 1 inhalation (100 mcg de salbutamol).

Si, dans les cas d'une crise plus sévère, la dose habituelle (une ou deux inhalations) ne suffit plus, il peut être nécessaire d'augmenter le nombre d'inhalations à chaque 4 à 6 heures. Le cas échéant, le patient doit consulter immédiatement son médecin ou se rendre à l'hôpital le plus proche. L'augmentation de la fréquence ou du nombre d'inhalations n'est pas recommandée.

Prévention des symptômes associés au bronchospasme

Si, malgré un traitement d'entretien approprié, l'utilisation quotidienne de l'aérosol pour inhalation demeure nécessaire pour maîtriser les bronchospasmes, la dose recommandée est :

Adultes et adolescents (12 ans et plus) : 1 ou 2 inhalations (de 100 à 200 mcg de salbutamol) à répéter toutes les 4 à 6 heures, en ne dépassant pas 8 inhalations (800 mcg de salbutamol) par jour.

Enfants (6-11 ans) : 1 inhalation (100 mcg de salbutamol), à répéter toutes les 4 à 6 heures, en ne dépassant pas 4 inhalations (400 mcg de salbutamol) par jour.

Prévention de bronchospasme causé par l'effort

Adultes et adolescents (12 ans et plus) : 2 inhalations (200 mcg de salbutamol) 30 minutes avant l'effort.

Enfants (6-11 ans) : 1 inhalation (100 mcg de salbutamol) 30 minutes avant l'effort.

Dose quotidienne maximale

Adultes et adolescents (12 ans et plus) : 8 inhalations (800 mcg de salbutamol).

Enfants (6-11 ans) : 4 inhalations (400 mcg de salbutamol).

Dose oubliée

Si le patient oublie une dose, il faut lui dire de prendre la dose suivante à l'heure prévue ou avant si sa respiration devient sifflante.

Administration

AIROMIR en aérosol pour inhalation doit être administré seulement par inhalation orale.

Tel que décrit dans les RENSEIGNEMENTS POUR LES CONSOMMATEURS SUR LES MÉDICAMENTS, il est important d'enseigner aux patients à utiliser correctement leur aérosol pour inhalation AIROMIR et à faire un usage adéquat de ce traitement s'ils prennent d'autres médicaments. Les renseignements suivants doivent être transmis aux patients.

Les effets d'AIROMIR en aérosol pour inhalation devraient normalement durer de quatre à six heures. AIROMIR en aérosol pour inhalation ne doit pas être utilisé plus fréquemment que la posologie recommandée. Vous ne devez pas prendre plus d'inhalations d'AIROMIR en aérosol pour inhalation ou augmenter la fréquence des inhalations sans consulter d'abord votre médecin. Si vous trouvez que le traitement perd de son efficacité à soulager vos symptômes, si vos symptômes s'aggravent et/ou si vous devez prendre le produit plus souvent qu'à l'habitude, consultez un médecin sans tarder. Pendant votre traitement par AIROMIR en aérosol pour inhalation, si vous devez prendre d'autres médicaments en inhalation, vous devez le faire selon les directives de votre médecin. Si vous êtes enceinte ou si vous allaitez, mentionnez à votre médecin que vous prenez AIROMIR en aérosol pour inhalation.

Aucun phénomène de fluctuation de la dose délivrée ne se produit avec l'aérosol AIROMIR, puisque le gaz propulseur et le médicament sont expulsés simultanément, ce qui procure une dose stable de la première utilisation de l'aérosol jusqu'à quelques vaporisations après épuisement du nombre maximal de doses prévu. La fluctuation de la dose délivrée signifie que la plupart des inhalateurs, lorsqu'ils sont presque vides, libèrent une dose qui devient imprévisible et qui peut varier grandement d'une vaporisation à l'autre.

Il faut charger l'inhalateur avant sa première utilisation et après deux semaines ou plus d'inutilisation en libérant au moins quatre vaporisations dans l'air loin du visage.

L'inhalateur doit être bien agité avant l'emploi.

SURDOSAGE

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

Signes et symptômes

Les manifestations d'un surdosage peuvent comprendre : douleur angineuse, hypertension, hypokaliémie, tremblements, tachycardie et accentuation des autres effets pharmacologiques cités dans la section **EFFETS INDÉSIRABLES**.

Comme c'est le cas pour tous les médicaments sympathomimétiques en aérosol, un usage abusif peut provoquer un arrêt cardiaque et même la mort.

L'acidose lactique a été associée à l'administration de doses thérapeutiques élevées et de doses excessives d'un bêta-agoniste à courte durée d'action; par conséquent, en cas de surdose, une surveillance pourrait être indiquée afin de déceler toute augmentation du taux de lactate sérique pouvant donner lieu à une acidose métabolique (surtout si la tachypnée persiste ou s'aggrave malgré la disparition des autres signes de bronchospasme comme la respiration sifflante).

Chez des rats et des souris mâles et femelles, la dose létale orale pour 50 % des animaux étudiés (DL₅₀) était supérieure à 2000 mg/kg. La DL₅₀ du salbutamol en aérosol n'a pu être déterminée.

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 cardioselectif (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 suffisamment de données pour déterminer si la dialyse est bénéfique dans le cas d'un surdosage d'AIROMIR en aérosol 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.

L'expérience clinique a révélé que le salbutamol en inhalation, tout comme les autres agonistes β -adrénergiques, peut exercer des effets significatifs sur le système cardiovasculaire de certains patients, qui s'expriment par des variations de la fréquence cardiaque, de la tension artérielle et/ou du tracé à l'ÉCG. Les autres effets courants de cette classe de médicaments, qui se manifestent probablement par l'intermédiaire des récepteurs β -adrénergiques, sont les tremblements et l'hypokaliémie.

Après l'inhalation de salbutamol, le délai avant l'obtention d'une amélioration de 15 % du VEMS est de 5 à 15 minutes. L'effet maximal se produit en 60 à 90 minutes. La durée moyenne de l'effet, c'est-à-dire le maintien d'une amélioration de 15 % du VEMS, est d'environ 3 heures. Chez certains patients, l'effet peut durer jusqu'à six heures.

Pharmacocinétique humaine

Le salbutamol inhalé se pose en grande partie dans la gorge, où il est avalé. Après absorption, le salbutamol est largement métabolisé par conjugaison sulfatée dans la paroi intestinale ou le foie. La dose inhalée est excrétée dans l'urine à environ 72 % dans les 24 heures qui suivent, à 28 % sous forme inchangée et à 44 % sous forme de métabolites. Une proportion allant jusqu'à 12 % de la dose inhalée peut être éliminée dans les selles. Les études d'excrétion urinaire réalisées à l'aide du médicament sous forme radioactive ont révélé que la demi-vie du salbutamol est de 3,8 heures.

Le salbutamol inhalé dans les voies respiratoires est absorbé en quelques minutes. Après inhalation des doses recommandées, la concentration systémique de salbutamol est inférieure à 10 % des doses recommandées par voie orale. Une faible concentration systémique (1 ng/mL) de salbutamol à la suite de l'administration d'une dose unique de 2 inhalations a été décelée au cours des 60 premières minutes suivant l'inhalation chez 4 des 8 sujets ayant pris AIROMIR en aérosol pour inhalation. Puisque la présence du produit dans l'organisme est passagère, la vitesse du métabolisme et la demi-vie de l'élimination du salbutamol dans le sérum n'ont pu être déterminées.

Le gaz propulseur utilisé dans l'aérosol pour inhalation, l'hydrofluoroalcane 134a, est en majeure partie expiré. Une fois qu'il est absorbé, la demi-vie d'élimination de ce gaz propulseur est de l'ordre de cinq minutes chez l'homme. Aucune accumulation d'hydrofluoroalcane 134a n'a été observée sous l'effet de l'administration de doses répétées. Les études réalisées à partir de microsomes hépatiques de rats et de lapins ont révélé que l'hydrofluoroalcane 134a est principalement métabolisé par le cytochrome P450 2E1. Le métabolisme de l'hydrofluoroalcane 134a n'est cependant pas significatif chez l'être humain. Après que des doses importantes d'hydrofluoroalcane ont été administrées seules de façon régulière pendant jusqu'à deux semaines à des sujets atteints d'asthme léger ou de maladie pulmonaire obstructive grave, le métabolite du produit – l'acide trifluoroacétique – n'a pas été décelé dans l'urine.

ENTREPOSAGE ET STABILITÉ

Conserver le médicament à une température de 15 à 30 °C. Protéger de l'exposition directe aux rayons du soleil et du gel.

INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Le contenu de l'aérosol-doseur AIROMIR est sous pression. Le contenant d'aérosol peut

exploser s'il est chauffé. Ne pas le mettre dans de l'eau chaude ni près d'un radiateur, d'un poêle, d'une flamme nue ou d'autres sources de chaleur. Le contenant ne doit être ni perforé ni incinéré, même s'il est vide. Comme dans le cas de la plupart des médicaments pour inhalation en cartouche pressurisée, l'effet thérapeutique de ce médicament risque d'être moins marqué si la cartouche est froide.

FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Composition :

AIROMIR en aérosol pour inhalation est un aérosol pressurisé pour inhalation qui libère une dose de 120 mcg de sulfate de salbutamol, USP, hors de la valve (équivalent à 100 mcg de salbutamol), dans l'embout buccal.

AIROMIR en aérosol pour inhalation contient et libère également les ingrédients inactifs suivants : acide oléique, éthanol et gaz propulseur HFA-134a. Une vaporisation dosée d'AIROMIR en aérosol pour inhalation libère 0,0054 mL d'éthanol par inhalation.

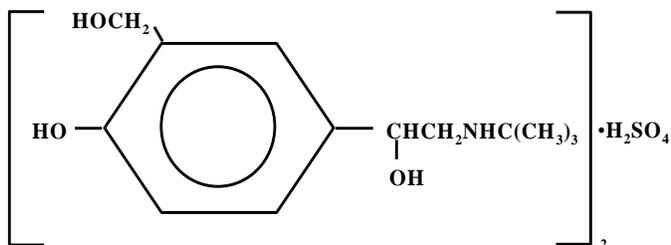
AIROMIR en aérosol pour inhalation est conditionné en emballage unitaire et offert en inhalateur de 200 doses. La cartouche de 200 doses contient un poids net minimal de 6,7 g et produit au moins 200 vaporisations.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

Nom propre:	Sulfate de salbutamol
Nom chimique:	α^1 -[(<i>tert</i> -butylamino)méthyl]-4-hydroxy- <i>m</i> -xylène- α,α' -diol sulfate (2:1) (sel)
Formule moléculaire :	$(C_{13}H_{21}NO_3)_2 \cdot H_2SO_4$
Masse moléculaire:	576,71 g/mol
Formule développée:	



Propriétés physicochimiques

Forme physique :	Fine poudre cristalline de couleur blanche à blanc cassé, inodore; pouvoir rotatoire de $-1,0^\circ$ et $+1,0^\circ$, calculé avec la forme sèche et déterminé dans une solution d'alcool de 1 partie pour 100. Le salbutamol fond et se décompose à environ 155°C .
Solubilité :	Soluble dans l'eau, légèrement soluble dans l'éthanol (95 %) ainsi que dans l'éther et le chloroforme
Stéréo-isomères :	Aucun potentiel connu de production de stéréo-isomères

ESSAIS CLINIQUES

Une étude de 12 semaines contrôlée par un agent de comparaison actif et un placebo, menée à double insu après répartition aléatoire (1012-SILV), a comparé auprès de 565 patients asthmatiques âgés de 18 à 65 ans l'efficacité bronchodilatatrice d'AIROMIR en aérosol pour inhalation (193 sujets) à celle du salbutamol en aérosol pour inhalation contenant du CFC 11/12 comme gaz propulseur (VENTOLIN^{MD}, données américaines; 186 sujets) et d'un placebo en aérosol contenant du HFA-134a (186 sujets). Les mesures du VEMS en série ont révélé que deux inhalations d'AIROMIR en aérosol pour inhalation ont procuré une amélioration significativement plus marquée de la fonction pulmonaire que le placebo. Ces mesures ont également révélé des résultats comparables sur le plan clinique à ceux obtenus avec VENTOLIN^{MD}.

Le délai moyen avant l'obtention d'une amélioration de 15 % du VEMS a été de 6 minutes, et le délai moyen avant la manifestation de l'effet maximal a été de 50 à 55 minutes. La durée moyenne de l'effet, c'est-à-dire le maintien de l'amélioration de 15 % du VEMS, a été de 3 heures. Chez certains patients, l'effet a duré jusqu'à six heures. L'étude a également démontré que ces paramètres n'ont pas différencié significativement entre AIROMIR en aérosol pour inhalation et l'inhalateur de salbutamol contenant un CFC (VENTOLIN^{MD}).

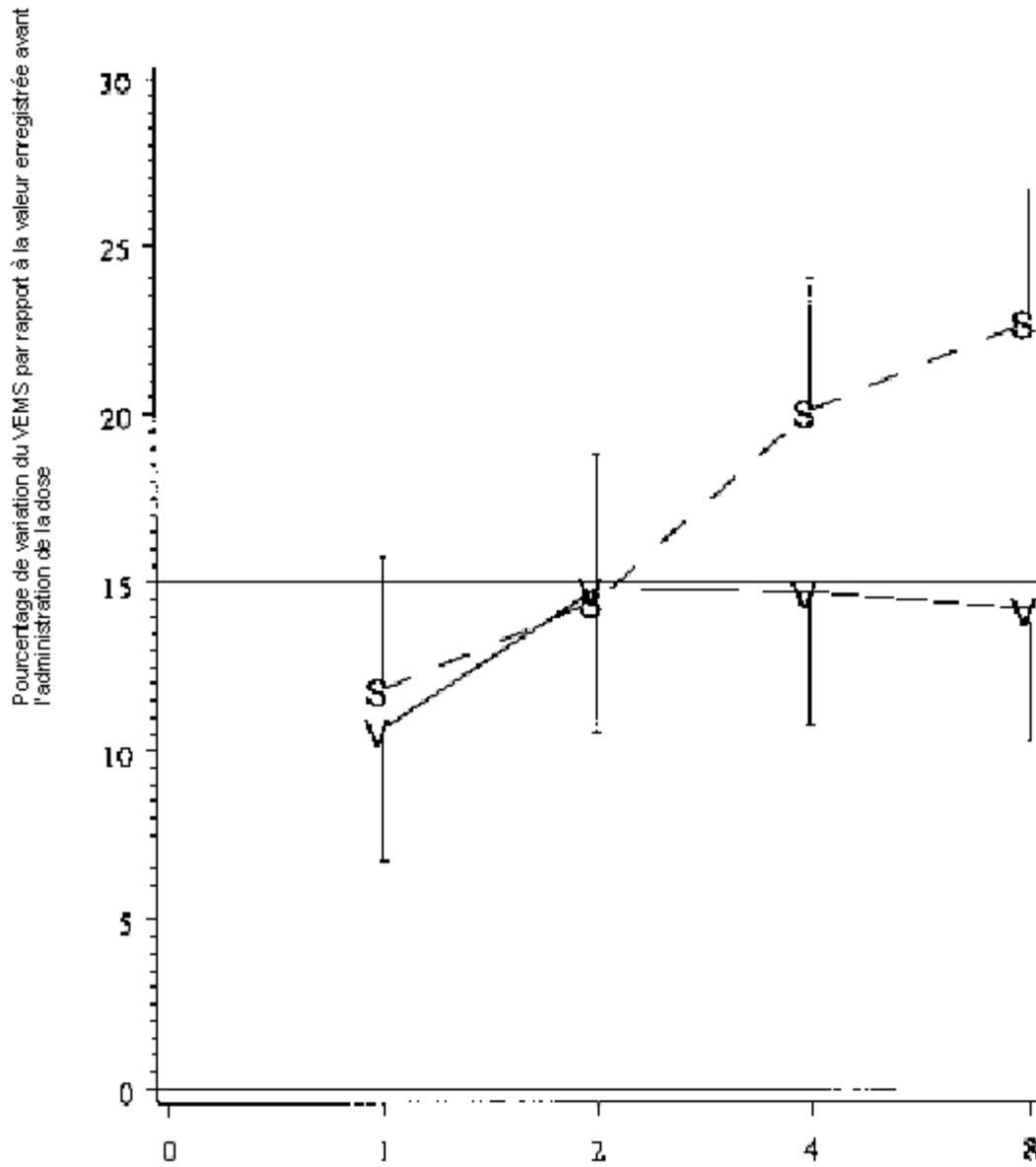
Dans une étude croisée à 4 phases sur l'administration d'une dose unique, contrôlée par placebo, à simple insu et avec répartition aléatoire (1150-SILV), 20 patients souffrant d'asthme provoqué par l'exercice âgés de 12 à 50 ans ont pris 2 inhalations de sulfate de salbutamol propulsé par le HFA-134a, de VENTOLIN^{MD} (données américaines), de PROVENTIL^{MD} (données américaines) ou d'un placebo propulsé par le HFA-134a. Trente minutes plus tard, ils ont subi une épreuve d'effort. La plus faible variation moyenne en pourcentage du VEMS par rapport à la valeur de départ a été de 2,0 %, de 2,0 % et de 3,6 % chez les groupes ayant pris le salbutamol propulsé par le HFA-134a, PROVENTIL^{MD} et VENTOLIN^{MD}, respectivement, tandis que chez le groupe ayant pris le placebo propulsé par le HFA-134a, cette variation a été de -23,7 % ($p < 0,001$). Chez chacun des groupes de traitement actif, la plus faible variation absolue du VEMS enregistrée après l'épreuve d'effort en comparaison de la valeur obtenue avant les inhalations a différencié significativement de celle notée chez le groupe ayant reçu le placebo propulsé par le HFA-134a ($p < 0,001$). Les données d'innocuité n'ont révélé aucun écart significatif sur le plan clinique entre le sulfate de salbutamol propulsé par le HFA-134a, PROVENTIL^{MD} et VENTOLIN^{MD}.

Dans une étude croisée à 4 phases sur l'administration d'une dose unique, contrôlée par placebo, à simple insu et avec répartition aléatoire (1247-SILV), 16 enfants souffrant d'asthme provoqué par l'exercice âgés de 6 à 11 ans ont pris 2 inhalations de sulfate de salbutamol propulsé par le HFA-134a, de VENTOLIN^{MD} (données américaines), de PROVENTIL^{MD} (données américaines) ou d'un placebo propulsé par le HFA-134a. Trente minutes plus tard, ils ont subi une épreuve d'effort. Les résultats montrent que dans chacun des groupes de traitement actif, les sujets non protégés par leur traitement (c'est-à-dire, ayant présenté une diminution d'au moins 20 % de leur VEMS à l'une ou l'autre des 8 évaluations ponctuelles pendant l'effort) ont été significativement moins nombreux que dans le groupe ayant reçu le placebo propulsé par le HFA-134a ($p < 0,017$). Un patient n'a pas été protégé dans le groupe traité par le sulfate de salbutamol propulsé par le

HFA-134a, et un autre dans le groupe ayant pris PROVENTIL^{MD} (7 % dans les deux cas). Tous les patients du groupe traité par VENTOLIN^{MD} ont été protégés. Dans le groupe ayant reçu le placebo propulsé par le HFA-134a, 10 (67 %) sujets n'ont pas été protégés. La plus faible variation moyenne en pourcentage du VEMS par rapport à la valeur de départ a été de 1,9 %, de -0,3 % et de -0,7 % chez les groupes ayant reçu respectivement le sulfate de salbutamol propulsé par le HFA-134a, PROVENTIL^{MD} et VENTOLIN^{MD}, tandis que cette variation a été de -25,5 % chez le groupe ayant reçu le placebo propulsé par le HFA-134a ($p < 0,001$). Chez chacun des groupes de traitement actif, la plus faible variation absolue du VEMS enregistrée après l'épreuve d'effort en comparaison de la valeur obtenue avant les inhalations a différé significativement de celle notée chez le groupe assigné au placebo propulsé par le HFA-134a ($p < 0,001$). Les données d'innocuité n'ont révélé aucun écart significatif sur le plan clinique entre le sulfate de salbutamol propulsé par le HFA-134a, PROVENTIL^{MD} et VENTOLIN^{MD}.

Une étude croisée à 2 phases et à simple insu sur la réponse à une dose cumulative de salbutamol a été réalisée auprès d'enfants atteints d'asthme et âgés de 6 à 11 ans (1142-SILV). Au cours de chacune des phases de l'étude, les sujets se sont auto-administrés des doses individuelles de 1, de 1, de 2 et de 4 inhalations (soit 8 inhalations cumulatives au total) d'AIROMIR ou de VENTOLIN^{MD} (données américaines) à intervalles de 30 minutes. AIROMIR a produit les résultats escomptés d'après les études sur l'administration d'une dose cumulative menées chez des adultes. Les données (figure 1) montrent qu'une inhalation d'AIROMIR a procuré une bronchodilatation comparable à celle obtenue par une inhalation de VENTOLIN^{MD}. Des bienfaits comparables ont également été observés après l'inhalation cumulative de deux vaporisations d'AIROMIR ou de VENTOLIN^{MD}. Aucun écart important du point de vue clinique n'a été observé sur le plan de l'efficacité entre AIROMIR et VENTOLIN^{MD} lorsqu'ils ont été administrés dans l'intervalle posologique recommandé, nommément une ou deux inhalations. Lorsque la posologie d'AIROMIR a été augmentée à plus de deux inhalations, la bronchodilatation s'est accrue. Cependant, dans le cas de VENTOLIN^{MD}, l'effet a atteint un plateau au-delà de deux inhalations consécutives comme l'a principalement démontré la réponse au VEMS. Pour être admis à l'étude, les sujets devaient tous présenter une réversibilité d'au moins 15 % à la suite de 2 inhalations de VENTOLIN^{MD}. La réversibilité moyenne en pourcentage au moment du recrutement des sujets était de 25,9 %, alors que le VEMS moyen à la suite de 8 inhalations cumulatives de VENTOLIN^{MD} était de 14,2 %. Cet essai d'administration d'une dose cumulative a été réalisé sous une étroite supervision, dans le seul but exprès d'étudier l'usage extrême des produits. Cette pratique ne visait en aucune façon à reproduire l'usage habituel des produits. Par conséquent, si une ou deux inhalations de ces produits ne parviennent pas à soulager une crise d'asthme, le patient doit consulter immédiatement son médecin ou se rendre à l'hôpital le plus proche.

Figure 1 : Variation moyenne en pourcentage (écart type) du VEMS par rapport à la valeur enregistrée avant l'administration de la dose (chez les 24 sujets qui ont terminé l'étude)



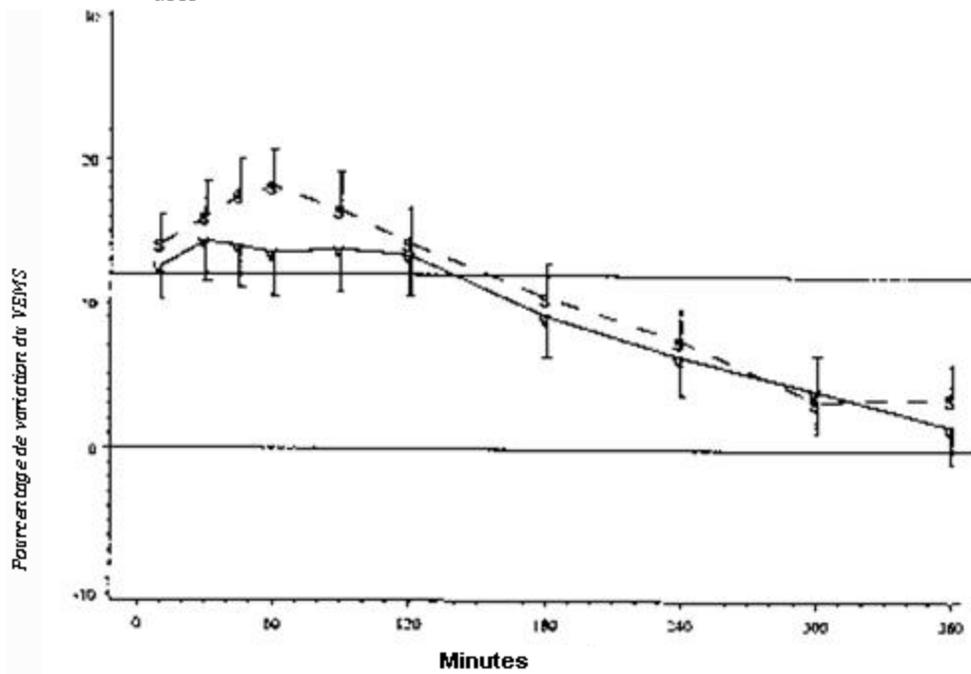
Inhalations cumulatives aux 30 minutes
S = sulfate de salbutamol avec HFA-134a
V = Ventolin® (salbutamol avec CFC 11/12)

Une autre étude menée auprès d'une population pédiatrique (1141-SILV) a pris la forme d'un test rigoureux de l'innocuité d'AIROMIR. Le produit a été administré quotidiennement à raison de 2 inhalations, 4 fois par jour, pendant 4 semaines. La population était composée de 63 enfants âgés de 4 à 11 ans. AIROMIR a été bien toléré, et aucune inquiétude n'a été soulevée sur le plan de l'innocuité. Selon une tendance observée, AIROMIR aurait produit une réponse bronchodilatatrice plus marquée que celle générée par VENTOLIN^{MD} à la quatrième semaine de l'étude, comme en témoignent les résultats du VEMS (*voir* figure 2), mais cet écart n'a pu être évalué avec un degré de confiance élevé.

Une étude de pharmacovigilance ouverte et observationnelle de trois mois (1178-SILV) a été menée au Royaume-Uni afin de comparer dans un contexte de soins primaires l'innocuité d'AIROMIR en aérosol pour inhalation à celle d'un inhalateur de salbutamol contenant un CFC. Dans cette étude, 5402 sujets ont pris AIROMIR en aérosol pour inhalation et 1212 autres sujets ont pris du salbutamol en inhalateur contenant un CFC. L'âge médian des sujets était de 38 et de 42 ans dans les groupes assignés à AIROMIR en aérosol pour inhalation et au salbutamol en inhalateur contenant un CFC, respectivement. La cohorte comprenait 509 sujets âgés de 6 mois à 12 ans, soit 409 sujets dans le groupe AIROMIR en aérosol pour inhalation et 100 sujets dans le groupe salbutamol en inhalateur contenant un CFC. Aucun écart significatif sur le plan statistique n'a été observé entre AIROMIR en aérosol pour inhalation et le salbutamol en inhalateur contenant un CFC pour ce qui est des hospitalisations et des autres types de consultation patient-médecin ainsi que de la fréquence globale des effets indésirables. Aucun signe d'un risque relatif accru de problèmes d'innocuité ne s'est manifesté parmi les enfants traités par AIROMIR, comparativement à ceux ayant pris le salbutamol en inhalateur contenant un CFC.

Figure 2:

Figure 2 : Variation moyenne en pourcentage (écart type) du VEMS à la quatrième semaine de l'étude par rapport à la valeur enregistrée avant l'administration de la dose



S-HFA = sulfate de salbutamol avec HFA-134a (n = 33)

V = Ventolin® (salbutamol avec CFC 11/2) (n = 30)

La ligne tracée à 12 % désigne un effet significatif sur le plan clinique.

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Pharmacodynamie

Le salbutamol stimule les récepteurs β -adrénergiques et exerce peu d'effet sur les récepteurs α -adrénergiques, voire aucun. Le salbutamol semble exercer un effet stimulant plus marqué sur les récepteurs β -adrénergiques des muscles lisses des bronches, de l'utérus et des vaisseaux sanguins (récepteurs β_2) que sur les récepteurs β -adrénergiques du cœur (récepteurs β_1). Le principal effet suivant l'inhalation de salbutamol est une bronchodilatation provoquée par la relaxation des muscles lisses de l'arbre bronchique. Chez les patients atteints d'une maladie obstructive réversible des voies respiratoires, le salbutamol diminue la résistance des voies respiratoires comme le démontrent les tests de fonction respiratoire, notamment le débit expiratoire de pointe (DEP) et le volume expiratoire maximal par seconde (VEMS).

Éthanol

L'éthanol est déjà employé en guise de co-solvant dans d'autres médicaments administrés par inhalation. La faible quantité d'éthanol contenue dans les préparations en inhalation ne pose aucun problème d'innocuité pour les personnes asthmatiques. L'éthanol est susceptible de se disperser dans l'air par évaporation et de se diluer dans les liquides organiques au fur et à mesure qu'il se disperse.

Pharmacologie animale

Il a été démontré que la classe générale des halocarbones, qui englobent le HFA-134a, entraîne une sensibilisation cardiaque non immunologique chez le chien. Plus particulièrement, une arythmie cardiaque peut être provoquée chez un chien si, pendant une exposition aux halocarbones, il reçoit une injection intraveineuse d'épinéphrine. Administré seul, le HFA-134a n'a pas provoqué de dysfonctionnement cardiaque, respiratoire ou rénal chez des chiens exposés à 20 000 ppm d'HFA-134a. Une arythmie cardiaque a été observée à une dose de 80 000 ppm, et elle était plus grave chez les chiens qui avaient reçu une injection d'épinéphrine.

Pharmacocinétique animale

Salbutamol

Absorption et métabolisme : à l'inhalation, le salbutamol se pose en grande partie dans la gorge; il est alors avalé et absorbé dans la circulation systémique. Il est presque exclusivement métabolisé par conjugaison avec un ester de sulfate dans la paroi intestinale et le foie.

Élimination : après l'inhalation, la dose est excrétée à environ 70 % dans l'urine dans les 24 heures suivantes, sous forme inchangée et en métabolites. Une proportion allant jusqu'à 12 % de la dose inhalée peut être éliminée dans les selles. La fraction du produit qui atteint les poumons se retrouve également dans la circulation sous forme de médicament libre non métabolisé.

HFA-134a

La pharmacocinétique pulmonaire du HFA-134a a été examinée chez le rat, le chien, la souris et le lapin.

Absorption et diffusion

Après l'inhalation par des rats de HFA-134a marqué au ¹⁴C, 1 % de la dose inhalée au total a été absorbée. Une fois absorbé, le HFA-134a s'est dispersé rapidement dans l'organisme. Selon les observations, le HFA-134a sous forme inchangée s'est rapidement équilibré dans tous les tissus de l'organisme et a été éliminé promptement une fois que l'exposition a cessé. Chez des rats qui ont été exposés par inhalation au HFA-134a marqué au ¹⁴C, la concentration la plus élevée dans les tissus a été enregistrée dans les poumons, le cœur, les reins, le foie et la rate.

Les études de distribution menées chez des rates et des lapines gravides ont révélé que le HFA-134a traverse la barrière placentaire et pénètre le compartiment embryofœtal. Chez les deux espèces, la concentration du produit dans le liquide amniotique s'est révélée inférieure à celle mesurée dans le sang maternel.

Métabolisme

D'après les observations, le HFA-134a est très peu métabolisé. Les études réalisées par Olson et ses collègues à partir de microsomes hépatiques de rats et de lapins ont révélé que le HFA-134a est principalement métabolisé par le cytochrome P450 2E1. Son métabolite, l'acide trifluoroacétique, a été décelé dans l'urine de souris et de rat. Un autre métabolite, le trifluoroacétaldéhyde, a été décelé dans l'urine de souris uniquement. Aucun métabolite du HFA-134a n'a été décelé dans l'urine de chien.

Élimination

La phase d'élimination initiale est rapide, et la demi-vie terminale du HFA-134a est en moyenne d'environ 5 minutes chez la souris, de 15 à 25 minutes chez le rat, et de 15 à 20 minutes chez le chien. Aucune accumulation de HFA-134a n'a été observée après une exposition quotidienne pendant 4 à 55 semaines.

TOXICOLOGIE

Toxicité aiguë

Un chien a reçu 250 vaporisations dosées de sulfate de salbutamol en une seule journée. Il a toléré cette posologie sans présenter de réaction clinique indésirable. Aucune réaction indésirable ou différée n'a été observée au cours de la période d'observation de trois jours qui a suivi l'administration du produit.

Toxicité de doses répétées

Des rats ont été exposés au sulfate de salbutamol en inhalation pendant 4 jours à raison de 11,6 mg/kg/jour au maximum. Aucun décès n'est survenu au cours de l'étude. Les signes cliniques généralement observés comprenaient une respiration rapide et prononcée, et une coloration rouge autour du museau. Le gain pondéral a semblé plus important que celui observé chez les rats témoins.

Des chiens ont été exposés au sulfate de salbutamol en inhalation pendant tout au plus 7 jours à raison de 250 vaporisations dosées par jour au maximum. Aucun signe clinique de réaction

indésirable n'a été observé, bien que les sujets aient présenté une fréquence cardiaque accrue pendant et après l'administration du produit. Une force cardiaque accrue a été observée à l'occasion comme l'a démontré la présence de palpitations. Les paramètres électrocardiographiques mesurés immédiatement après l'exposition au produit ont révélé une diminution de la fréquence cardiaque à la suite de la dernière exposition.

Des rats ont été exposés au sulfate de salbutamol en inhalation pendant 28 jours à raison de 0,3, de 1,1 ou de 9,5 mg/kg/jour. Le groupe ayant reçu la dose élevée a présenté une respiration prononcée passagère et un écoulement oculonasal rouge. L'analyse du poids des organes a révélé une augmentation du poids du cœur et des poumons chez les groupes ayant reçu la dose intermédiaire ou élevée, bien qu'aucune anomalie histopathologique des tissus n'ait été observée.

Des rats ont été exposés au sulfate de salbutamol en inhalation pendant 90 jours à raison de 0,3, de 2,2 et de 9,1 mg/kg/jour. Les signes cliniques comprenaient une hypoactivité, une salivation et un écoulement nasal. La métaplasie épithéliale du larynx et de la première portion du nez s'est révélée proportionnelle à la dose administrée. Le taux d'incidence et la gravité moyenne de cette lésion étaient semblables chez les groupes ayant reçu la préparation placebo et la dose élevée du produit. La métaplasie épithéliale du larynx et du nez a été attribuée à la nature purement physique d'une exposition marquée à quelque matière particulaire que ce soit, qui provoque une réponse d'adaptation dans l'épithélium. Une atrophie thymique caractérisée par une déplétion de lymphocytes a été observée chez le groupe assigné à la dose élevée.

Des chiens ont été exposés au sulfate de salbutamol en inhalation pendant 28 jours à raison de 0,5, de 1,1 ou de 2,3 mg/kg/jour. Une tendance à présenter une diminution des paramètres érythrocytaires a été observée chez les mâles. Aucun effet comparable n'a été noté chez les femelles. Les mâles exposés au produit tendaient à avoir un foie de plus petit poids, tandis que les femelles exposées tendaient à avoir un thymus de plus petit poids. Aucun signe histologique attribuable au produit n'a été décelé.

Des chiens ont été exposés au sulfate de salbutamol en inhalation pendant 90 jours à raison de 0,1, de 0,4 et de 0,9 mg/kg/jour. Les signes cliniques attribuables au traitement comprenaient une force cardiaque accrue, qui a été plus prononcée encore chez le groupe assigné à la dose élevée. Une réduction générale des taux d'hémoglobine, d'hématocrite et de créatinine a été enregistrée. Une diminution significative du poids de la rate et du cœur a été notée, ainsi qu'une réduction non significative, mais apparente du poids du thymus. Tous les paramètres étaient normaux chez les chiens qui ont pu se rétablir pendant 6 semaines à la suite de l'exposition de 90 jours. L'examen histologique n'a révélé aucun effet lié au traitement sur quelque tissu que ce soit.

Mutagénicité

Des essais in vitro sur le salbutamol n'ont révélé aucune activité mutagène.

Cancérogénicité

Une étude de cancérogénicité de deux ans chez le rat a révélé une augmentation proportionnelle à la dose de la fréquence des léiomyomes bénins du mésovarium à une posologie équivalant à de grands multiples de la dose maximale anticipée chez l'être humain. La pertinence de cette constatation pour l'être humain est inconnue.

Études de reproduction

Dans une étude pilote de détermination de la posologie, le sulfate de salbutamol a été administré par inhalation du sixième au quinzième jour de gestation à des rates gravides dont la date de fécondation était connue. Des concentrations mesurables de salbutamol ont été décelées dans le sérum et le liquide amniotique des rates exposées au produit, ce qui indique une absorption du salbutamol par les mères et une exposition consécutive des fœtus. Aucun écart dans le poids de la portée ou la viabilité des nouveau-nés n'a été observé. L'examen des masses externes et des tissus mous n'a révélé aucune malformation ou anomalie chez les fœtus.

Le sulfate de salbutamol a été administré par inhalation du sixième au quinzième jour de gestation à des rates gravides dont la date de fécondation était connue, à raison de 0,5, de 1,1 et de 2,3 mg/kg/jour. Des concentrations mesurables de salbutamol ont été décelées dans le sérum en quantité proportionnelle à la dose administrée. Des concentrations mesurables de salbutamol ont également été décelées dans le liquide amniotique en quantité proportionnelle à la dose administrée. Des signes cliniques, nommément un ptosis et une hypoactivité, ont été observés dans le groupe assigné à la dose élevée. Aucune variation pertinente sur le plan biologique du poids corporel ou utérin des mères n'a été enregistrée. Aucun écart dans le poids de la portée ou la viabilité des nouveau-nés n'a été observé. L'examen des masses externes, du squelette et des tissus mous n'a révélé aucune malformation ou anomalie chez les fœtus.

Études de tératogénicité

Le salbutamol s'est révélé tératogène chez la souris. Dans une étude de reproduction menée chez la souris CD-1, le sulfate de salbutamol administré par voie sous-cutanée (à 0,025, à 0,25 et à 2,5 mg/kg) a provoqué des fissures palatines chez 5 des 111 fœtus (4,5 %) à une dose de 0,25 mg/kg (environ égale à la dose quotidienne maximale en mg/m² recommandée en inhalation chez l'être humain) et chez 10 des 108 fœtus (9,3 %) à une dose de 2,5 mg/kg (équivalant à une dose environ 10 fois supérieure à la dose quotidienne maximale en mg/m² recommandée en inhalation chez l'être humain). Aucun cas de fissure palatine n'a été observé chez le groupe assigné à la dose de 0,025 mg/kg (équivalant à environ le dixième de la dose quotidienne maximale en mg/m² recommandée en inhalation chez l'être humain).

RÉFÉRENCES

1. Daly MJ, Farmer JB, Levy GP: Comparison of the bronchodilator and cardiovascular actions of salbutamol, iso prenaline and orciprenaline in guinea pigs and dogs. Br J Pharmacol 1971; 42:624-638.
2. Poynter D et al : Salbutamol : Lack of Evidence of Tumor Induction in Man. Br Med J 1978; 1:46.
3. Dockhorn R, Wagner DE, Burgess GL, Hafner KB et al : PROVENTIL^{MD} HFA provides protection from exercise-induced bronchoconstriction comparable to Proventil and VENTOLIN^{MD}. Annals Allergy, Asthma & Immunol 1997; 79(1) : 85-88.

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

RENSEIGNEMENTS POUR LES PATIENTS SUR LES MÉDICAMENTS

Pr **AIROMIR^{MD}**

Salbutamol en aérosol pour inhalation

Lisez attentivement ce qui suit avant de commencer à prendre **AIROMIR** et à chaque renouvellement de prescription. L'information présentée ici est un résumé et ne couvre pas tout. Parlez de votre état médical et de votre traitement à votre professionnel de la santé et demandez-lui s'il possède de nouveaux renseignements au sujet d'**AIROMIR**.

Pourquoi AIROMIR est-il utilisé?

AIROMIR est utilisé chez les adultes et les enfants de 6 ans ou plus pour :

- Soulager les symptômes de bronchospasme.
- Prévenir les symptômes de bronchospasme.
- Prévenir les symptômes de bronchospasme provoqué par l'effort.

Un bronchospasme est défini comme une aggravation soudaine de l'essoufflement et du sifflement respiratoire.

L'innocuité et l'efficacité de ce médicament ne sont pas connues chez les enfants âgés de moins de six ans.

Comment AIROMIR agit-il?

AIROMIR contient du sulfate de salbutamol, un bronchodilatateur qui relâche les muscles des parois des petites voies respiratoires dans les poumons, ce qui aide à dégager les voies respiratoires et à soulager la gêne respiratoire, une respiration sifflante et la toux, pour que vous puissiez respirer plus facilement.

Quels sont les ingrédients d'AIROMIR?

Ingrédients médicinaux : sulfate de salbutamol.

Ingrédients non médicinaux : acide oléique, éthanol et gaz propulseur HFA-134a.

AIROMIR est offert sous les formes posologiques qui suivent :

AIROMIR est un aérosol pressurisé pour inhalation. Chaque vaporisation d'aérosol libérée de la cartouche contient 100 microgramme de salbutamol (sous forme de sulfate).

AIROMIR en aérosol pour inhalation produit au moins 200 vaporisations pour le format de 200 doses. Cependant, après le nombre de vaporisations inscrit sur l'étiquette, la quantité de médicament libéré par vaporisation pourrait varier. Vous devez savoir combien de vaporisations ont été utilisées pour chaque cartouche d'AIROMIR en aérosol pour inhalation et jeter la cartouche après 200 vaporisations (pour l'inhalateur de 200 doses).

Ne prenez pas AIROMIR :

- Si vous êtes allergique au sulfate de salbutamol ou à tout ingrédient non médicamenteux contenu dans AIROMIR en aérosol pour inhalation.
- Pour le traitement du travail prématuré ou des fausses couches.

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

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

- vous avez dû cesser de prendre un médicament contre cette maladie parce que vous y étiez allergique ou qu'il vous causait des problèmes;
- vous avez un problème de thyroïde;
- vous avez des antécédents de convulsions;
- vous faites de l'hypertension ou avez une maladie cardiaque;
- vous souffrez de diabète;
 - vous avez un faible taux de potassium dans le sang (hypokaliémie), spécialement si vous prenez :
 - des médicaments connus sous le nom de dérivés de xanthine (tel que la théophylline) pour traiter les problèmes respiratoires comme la BPCO ou l'asthme,
 - des stéroïdes pour traiter l'asthme,
 - des diurétiques (pour éliminer l'eau);
- vous êtes enceinte ou prévoyez le devenir. Prendre AIROMIR durant la grossesse peut causer du tort au bébé. Votre professionnel de la santé évaluera les avantages du traitement par AIROMIR dont vous pourriez bénéficier et les risques qu'un tel traitement présente pour l'enfant à naître;
- vous allaitez. Il est possible qu'AIROMIR passe dans le lait maternel.

Autres mises en garde à connaître :

L'effet d'AIROMIR devrait se prolonger de 4 à 6 heures. Si le soulagement de votre gêne respiratoire ou de votre respiration sifflante n'est pas aussi efficace que d'habitude ou si l'effet du médicament dure moins de trois heures, communiquez avec votre professionnel de la santé dès que possible. Il se pourrait que votre condition se détériore et que vous ayez besoin d'un autre genre de médicament. Si vous remarquez une aggravation soudaine de l'essoufflement ou du sifflement respiratoire peu après avoir pris le médicament, communiquez immédiatement avec votre professionnel de la santé ou l'hôpital le plus près.

Vous devriez toujours avoir AIROMIR en aérosol pour inhalation à portée de la main, de sorte que vous puissiez l'utiliser sans attendre en cas de crise d'asthme.

Si vous devez subir une intervention chirurgicale, ayez votre inhalateur avec vous et donnez au professionnel de la santé la liste des médicaments que vous prenez.

Informez votre professionnel de la santé de tous les produits de santé que vous prenez : médicaments; vitamines; minéraux; suppléments naturels; produits alternatifs; etc.

Les produits qui suivent pourraient être associés à des interactions médicamenteuses avec AIROMIR :

- les antidépresseurs;
- l'épinéphrine; les bronchodilatateurs utilisés pour ouvrir les voies respiratoires (comme d'autres médicaments contre l'asthme);
- les diurétiques (pour éliminer l'eau);
- les médicaments utilisés pour réduire la tension artérielle, comme le propranolol;
- la digoxine, un médicament pour le cœur.

Comment prendre AIROMIR :

AIROMIR doit être inhalé. Ne pas avaler.

Utilisez toujours AIROMIR conformément aux directives de votre professionnel de la santé.

Si vous utilisez aussi un corticostéroïde en inhalation :

- Prenez toujours AIROMIR en premier.
- Attendez quelques minutes.
- Prenez ensuite le corticostéroïde en inhalation.

Vous devriez appeler votre médecin immédiatement si :

- les effets d'une dose durent moins de 3 heures;
- vous constatez une aggravation soudaine de votre essoufflement;
- vos symptômes s'aggravent;
- votre dose habituelle ne soulage plus autant votre respiration sifflante ou la gêne respiratoire;
- vous devez utiliser AIROMIR plus souvent qu'auparavant.

Ce sont peut-être des signes que votre asthme ou état pulmonaire s'aggravent. Votre médecin pourrait vouloir réévaluer votre traitement.

N'augmentez pas la dose ou le nombre de fois que vous utilisez votre médicament sans en parler à votre médecin car vous pourriez vous sentir plus mal.

Dose habituelle :

Pour soulager les symptômes de bronchospasme :

Adultes et adolescents de 12 ans et plus : 1 ou 2 inhalations au besoin d'AIROMIR en aérosol pour inhalation.

Enfants (de 6 à 11 ans) : 1 inhalation au besoin d'AIROMIR en aérosol pour inhalation.

Si vous avez une crise plus sévère, vous pouvez répéter la dose à toutes les 4 à 6 heures et, consultez immédiatement votre médecin ou rendez-vous à l'hôpital le plus près.

Pour la prévention des symptômes de bronchospasme :

Adultes et adolescents de 12 ans et plus : 1 à 2 inhalations d'AIROMIR en aérosol pour inhalation à répéter toutes les 4 ou 6 heures au besoin, sans dépasser 8 inhalations par jour.

Enfants (de 6 à 11 ans) : 1 inhalation d'AIROMIR en aérosol pour inhalation à répéter toutes les

4 à 6 heures au besoin, sans dépasser 4 inhalations par jour.

Pour la prévention des symptômes de bronchospasme provoqués par l'effort :

Adultes et adolescents de 12 ans et plus : 2 inhalations d'AIROMIR en aérosol pour inhalation 30 minutes avant l'effort.

Enfants (6 à 11 ans) : 1 inhalation d'AIROMIR en aérosol pour inhalation 30 minutes avant l'effort.

Dose maximale par période de 24 heures :

Adultes et adolescents de 12 ans et plus : 8 inhalations d'AIROMIR en aérosol pour inhalation.

Enfants (6 à 11 ans) : 4 inhalations d'AIROMIR en aérosol pour inhalation.

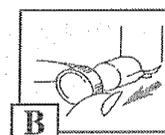
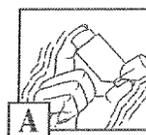
Comment amorcer la cartouche d'AIROMIR en aérosol pour inhalation :

Avant d'utiliser AIROMIR pour la première fois, ou si votre inhalateur n'a pas été utilisé depuis deux semaines ou plus, agitez bien l'inhalateur et vaporisez quatre fois dans les airs, loin de votre visage, pour vous assurer qu'il fonctionne correctement.

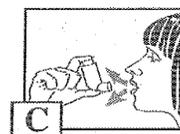
Utilisation d'AIROMIR en aérosol pour inhalation :

AIROMIR ne doit être utilisé qu'avec l'embout buccal fourni avec le produit. Vous devez tester l'embout buccal et la cartouche-aérosol avant de les utiliser pour la première fois ou si vous n'avez pas utilisé votre inhalateur depuis plus de deux semaines.

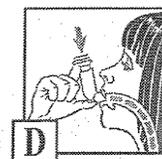
- i) **AGITEZ BIEN L'INHALATEUR** avant chaque usage (*voir figure A*). Retirez le capuchon de l'embout buccal (*voir figure B*). Vérifiez qu'il n'y a pas de poussière ou d'autre corps étranger dans l'embout buccal avant de vous en servir. Vérifiez également que la cartouche-aérosol est bien enfoncée jusqu'au fond du dispositif d'actionnement (le petit cylindre vertical qui se trouve dans l'embout buccal). La cartouche doit être enfoncée solidement et tenir fermement dans le dispositif.



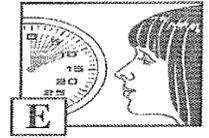
2. **EXPIREZ AUTANT QUE VOUS LE POUVEZ PAR LA BOUCHE**, de manière à expulser le plus d'air possible de vos poumons. Placez l'embout buccal dans votre bouche, entre vos dents, et entourez-le de vos lèvres. Veillez à ce que l'inhalateur reste bien droit (*voir figure C*).



3. **AU DÉBUT D'UNE INSPIRATION LENTE ET PROFONDE PAR LA BOUCHE, ENFONCEZ LA CARTOUCHE-AÉROSOL JUSQU'AU BOUT EN PRESSANT SUR LE DESSUS** (*voir figure D*).



4. **RETENEZ VOTRE RESPIRATION LE PLUS LONGTEMPS POSSIBLE.**
Avant d'expirer, retirez l'inhalateur de votre bouche et relâchez votre pression sur la cartouche-aérosol (voir figure E).



5. Si votre professionnel de la santé vous a prescrit deux inhalations, attendez une minute, puis agitez l'inhalateur de nouveau. Répétez les étapes 2 à 4.
Remplacez le capuchon sur l'embout buccal de l'inhalateur lorsque vous avez terminé.

6. **IL EST TRÈS IMPORTANT DE GARDER L'EMBOUT BUCCAL PROPRE POUR EMPÊCHER QUE L'INHALATEUR SE SALISSE ET S'OBSTRUE.**

Directives d'entretien

Étape no 1A et 1 B. Pour nettoyer, retirez la cartouche et le capuchon. **Rincez** l'extrémité supérieure de l'embout à l'eau tiède courante pendant au moins 30 secondes. Laissez l'eau couler à l'intérieur de l'embout (voir la figure 1A). Tournez l'embout et laissez l'eau couler par l'autre extrémité pendant encore 30 secondes (voir la figure 1B). Examinez l'intérieur de l'embout pour vous assurer qu'il ne reste plus aucune trace de médicament. S'il en reste, répétez les étapes des figures 1A et 1B.

N'immergez jamais la cartouche en métal dans l'eau.



Étape no 2. Pour sécher l'embout, secouez-le afin d'enlever l'excédent d'eau et laissez-le sécher complètement à l'air libre, toute une nuit par exemple. Lorsque l'embout est sec, remplacez la cartouche et assurez-vous qu'elle est bien ajustée et qu'il n'y a pas de jeu. Remettez le capuchon. **Si vous utilisez l'inhalateur avant qu'il ne soit sec, l'embout pourrait se boucher.**

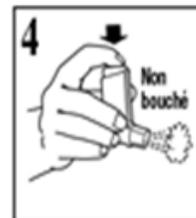


Ces instructions de nettoyage et de séchage sont très importantes; vous devez nettoyer l'inhalateur au moins une fois par semaine pour éviter qu'il se bouche.

SI VOTRE INHALATEUR SE BOUCHE (si le médicament ne sort plus de l'embout ou s'il en sort peu, voir les figures 3 et 4), lavez l'embout buccal (voir les ÉTAPES 1A et 1B) et laissez-le sécher à l'air complètement (voir l'ÉTAPE 2).



Si vous devez vous servir de votre inhalateur tout de suite après l'avoir nettoyé, secouez-le bien pour retirer l'excès d'eau, remettez la cartouche en place et vaporisez le produit deux fois dans les airs, loin de votre visage, afin d'expulser l'eau demeurée dans l'embout buccal. Puis, prenez votre dose prescrite comme à l'habitude. **Après un tel emploi, lavez de nouveau l'embout buccal et faites-le sécher complètement comme il est indiqué aux ÉTAPES NOS 1A, 1B et 2.**



Surdosage :

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

Si vous prenez par mégarde une dose plus élevée que celle prescrite, vous êtes plus susceptible de présenter des effets secondaires tels qu'un rythme cardiaque accéléré, des maux de tête, une sensation de tremblements ou de l'agitation. Ces effets s'estompent généralement en quelques heures, mais vous devriez en informer votre professionnel de la santé dès que possible.

Dose oubliée :

Si vous oubliez une dose, inhalez simplement la dose suivante à l'heure prévue ou si votre respiration devient sifflante.

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à AIROMIR?

En prenant AIROMIR vous pourriez ressentir d'autres effets secondaires que ceux qui figurent sur cette liste. Si c'est le cas, communiquez avec votre professionnel de la santé.

Les effets secondaires possibles incluent :

- douleur ou malaise à la poitrine
- tremblements, sensation de tremblements
- nervosité
- agitation, anxiété ou irritabilité
- maux de tête
- étourdissements, sensation de tête qui tourne ou perte d'équilibre (vertige)
- somnolence
- sensation de fatigue ou de faiblesse
- difficulté à dormir (insomnie)
- bouffées vasomotrices
- nausées, vomissements
- diarrhée
- difficultés à uriner
- goût inhabituel dans la bouche
- gorge sèche ou irritée
- toux
- infection ou inflammation des voies respiratoires ou des poumons

- crampes ou douleurs musculaires
- hypertension

Les effets secondaires possibles chez les enfants incluent :

- des changements dans les habitudes de sommeil
- des changements de comportement, comme de l'agitation et de l'excitabilité (hyperactivité)

Effets secondaires graves et mesure à prendre			
Symptôme ou effet	Communiquez avec votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et consultez un médecin immédiatement
	Si l'effet est sévère uniquement	Dans tous les cas	
<u>TRÈS RARE</u> Bronchospasme : Aggravation soudaine de l'essoufflement et du sifflement respiratoire peu après une dose d'AIROMIR			✓
Réactions allergiques : Sifflements respiratoires et douleur à la poitrine ou serrements de poitrine se manifestant soudainement; ou enflure des paupières, du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge			✓
<u>RARE</u> Faibles taux de potassium dans le sang (hypokaliémie) : Faiblesse musculaire et spasmes musculaires		✓	
Hallucinations chez les enfants : Voient ou entendent des choses qui ne sont pas réelles		✓	
<u>COURANT</u> Palpitations cardiaques, battements cardiaques plus rapides que d'habitude		✓	
<u>INCONNU</u> Battements cardiaques irréguliers		✓	

En cas de symptôme ou de malaise pénible non mentionné dans le présent document ou d'aggravation d'un symptôme ou d'un malaise vous empêchant de vaquer à vos occupations

quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer les effets secondaires soupçonnés d'être associés avec l'utilisation d'un produit de santé par:

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

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

Conservation

Conservez à une température de 15 à 30 °C. Protégez la cartouche-aérosol de l'exposition directe aux rayons du soleil et du gel.

Précautions : Le contenu de l'inhalateur est sous pression. La cartouche peut exploser si elle est chauffée. Ne placez pas la cartouche dans de l'eau chaude ou près des radiateurs, d'un poêle ou autres sources de chaleur. Ne percez pas ou la cartouche-aérosol et ne la jetez jamais dans un feu ou un incinérateur, même si elle semble vide. Comme la plupart des médicaments vendus en cartouche-aérosol, AIROMIR peut être moins efficace si la cartouche est exposée au froid.

Si votre professionnel de la santé venait à modifier votre traitement et que vous deviez cesser de prendre AIROMIR en aérosol pour inhalation, rappez votre inhalateur à votre pharmacie, qui se chargera d'en disposer adéquatement.

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

Pour en savoir davantage au sujet d'AIROMIR :

- Communiquez avec votre professionnel de la santé.
- Lisez la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements pour les patients sur les médicaments. Ce document est publié sur le site Web de Santé Canada à : www.santecanada.gc.ca; ou en téléphonant au 1-800-361-4261.

Conservez ce feuillet durant toute la durée de votre traitement, car vous pourriez avoir besoin de le consulter à nouveau.

Le présent dépliant a été rédigé par : Bausch Health, Canada Inc.

Dernière révision : 22 décembre 2020