

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Ipratropium bromide/salbutamol Neutec 0,5 mg/2,5 mg solution pour inhalation par nébuliseur

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque récipient unidose de 2,5 ml contient 0,5 mg de bromure d'ipratropium (sous forme de bromure d'ipratropium monohydraté) et 2,5 mg de salbutamol (sous forme de sulfate de salbutamol), ce qui équivaut à 0,2 mg de bromure d'ipratropium et 1 mg de salbutamol pour 1 ml.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution pour inhalation par nébuliseur.
Solution limpide, et incolore ou presque incolore.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Ipratropium bromide/salbutamol Neutec est indiqué dans le traitement symptomatique du bronchospasme chez les adultes et les adolescents âgés de plus de 12 ans atteints de bronchopneumopathie chronique obstructive qui ont besoin d'un traitement à la fois par bromure d'ipratropium et par salbutamol.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

La dose recommandée pour les adultes (y compris les patients âgés) et les adolescents âgés de plus de 12 ans est de :

1 récipient unidose inhalé par nébuliseur trois ou quatre fois par jour.

Populations de patients particuliers

Patients souffrant de déficience hépatique ou d'atteinte de la fonction rénale

L'association bromure d'ipratropium/salbutamol n'a pas été étudiée chez les patients souffrant d'insuffisance hépatique ou rénale, et doit donc être administrée avec prudence dans ces groupes de patients.

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de l'association bromure d'ipratropium/salbutamol chez les enfants âgés de moins de 12 ans n'ont pas été établies. En conséquence, Ipratropium bromide/salbutamol Neutec n'est pas destiné à être utilisé dans ce groupe de patients.

Si des doses supérieures à celles recommandées sont nécessaires pour obtenir un effet adéquat, le traitement global du patient doit être réévalué par un médecin.

Mode d'administration

Voie inhalée.

L'utilisation de Ipratropium bromide/salbutamol Neutec se fait en cinq étapes simples, décrites ci-dessous :

1. Le nébuliseur est préparé pour être utilisé conformément aux instructions du fabricant.
2. Le sachet est ouvert et un récipient unidose est séparé de son chapelet.
3. La partie supérieure est retirée de l'ampoule.
4. Une pression est exercée sur l'ampoule pour en verser le contenu dans la chambre de nébulisation.
5. Le patient inhale la solution pour inhalation par nébuliseur à travers l'embout buccal/le masque de nébulisation en respirant calmement et régulièrement.

Ipratropium bromide/salbutamol Neutec peut être administré à l'aide d'un nébuliseur approprié, comme un nébuliseur à jet (pneumatique), après que l'ampoule unidose a été ouverte et que son contenu a été transféré dans la chambre du nébuliseur. L'utilisation de la solution pour inhalation par nébuliseur n'est pas seulement limitée aux exemples donnés : elle peut également être fonction de l'expérience du clinicien. Pour obtenir des instructions complètes sur l'utilisation du nébuliseur, le patient doit être invité à lire attentivement la notice du dispositif qu'il utilise avant de commencer l'inhalation.

Les caractéristiques d'administration de la substance active ont été étudiées *in vitro* à l'aide d'un nébuliseur à jet :

| Nébuliseur | Substances actives | Diamètre aérodynamique massique médian (micromètre) | Vitesse d'administration des substances actives (mg/min) | Substances actives totales administrées (mg/2,5 ml) |
|-------------------|--------------------|---|--|---|
| Nébuliseur à jet* | Salbutamol | 4,5 | 0,14 | 0,41 |
| | Ipratropium | 4,3 | 0,03 | 0,08 |

** Le nébuliseur PARI LC PLUS a été utilisé dans les études *in vitro*

Aucune information n'est disponible en ce qui concerne l'inhalation pulmonaire et le dépôt dans les poumons avec les systèmes de nébulisation qui n'ont pas été étudiés.

L'utilisation d'un autre système de nébulisation non testé peut modifier la déposition pulmonaire des substances actives, ce qui peut altérer l'efficacité et la sécurité du produit, et conduire à la nécessité d'ajuster la posologie.

Comme la déposition pulmonaire de Ipratropium bromide/salbutamol Neutec se fait par inhalation, il est important d'apprendre au patient à inhaler le produit par l'embout buccal du nébuliseur en respirant calmement et régulièrement (voir rubrique 4.4).

Le traitement doit être initié et administré sous surveillance médicale, par exemple en milieu hospitalier. S'il n'est pas possible d'obtenir un traitement adéquat à l'aide d'un inhalateur à poudre ou d'un aérosol-doseur, un traitement à domicile peut être recommandé dans des cas exceptionnels pour des patients expérimentés, et après avoir obtenu l'avis d'un médecin.

Les récipients unidoses ne contenant aucun conservateur, ils doivent être utilisés immédiatement après ouverture. Afin d'éviter toute contamination microbienne, un nouveau récipient doit être utilisé pour chaque administration. Les récipients unidoses partiellement utilisés, ouverts ou endommagés doivent être éliminés.

4.3 Contre-indications

Ipratropium bromide/salbutamol Neutec est contre-indiqué dans les cas suivants :

- patients atteints de cardiomyopathie hypertrophique obstructive ;
- patients souffrant de tachyarythmie ;
- patients ayant des antécédents d'hypersensibilité au bromure d'ipratropium, au sulfate de salbutamol, à l'atropine ou à ses dérivés, ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Dyspnée

Les patients doivent être informés qu'ils doivent contacter immédiatement un médecin ou le service des urgences de l'hôpital le plus proche en cas de dyspnée (difficultés respiratoires) aiguë ou s'aggravant rapidement, ou si une diminution de la réponse au traitement devient manifeste. Cela peut être le signe d'une aggravation de la bronchopneumopathie chronique obstructive du patient, susceptible de nécessiter l'instauration d'un autre traitement.

Hypersensibilité

Comme en témoignent de rares cas d'urticaire, d'angioedème, de rash, de bronchospasme et d'œdème oropharyngé, des réactions d'hypersensibilité immédiate peuvent survenir après l'administration de l'association bromure d'ipratropium/salbutamol.

Bronchospasme paradoxal

Comme d'autres médicaments administrés par voie inhalée, l'association bromure d'ipratropium/salbutamol peut provoquer un bronchospasme paradoxal susceptible de mettre en jeu le pronostic vital. En cas de survenue d'un bronchospasme paradoxal, l'association bromure d'ipratropium/salbutamol doit être arrêtée immédiatement, le patient doit être examiné et un autre traitement doit lui être proposé.

Affections oculaires

Des affections oculaires (mydriase, vision trouble, augmentation de la pression intraoculaire, glaucome par fermeture de l'angle et douleur oculaire) ont été rapportées lorsqu'un aérosol de bromure d'ipratropium, seul ou en association avec un bêta-2 agoniste, est entré en contact avec les yeux.

Une douleur ou une gêne oculaire, une vision trouble, des halos visuels ou des taches colorées, ainsi qu'une rougeur des yeux associée à une congestion conjonctivale ou à un œdème cornéen, peuvent être les manifestations d'un glaucome aigu par fermeture de l'angle. En cas de survenue de toute combinaison de ces symptômes, un traitement par collyre myotique doit être instauré et le patient doit immédiatement consulter un spécialiste.

Les patients doivent recevoir les instructions leur permettant de maîtriser la technique d'administration de l'association bromure d'ipratropium/salbutamol et être avertis d'éviter tout contact oculaire avec la solution ou le brouillard. Ceci est particulièrement important pour les patients susceptibles d'être prédisposés au glaucome. Ces patients doivent être spécifiquement avertis de protéger leurs yeux.

Pour éviter tout contact oculaire accidentel avec ce médicament, la solution de bromure d'ipratropium/salbutamol pour inhalation par nébuliseur doit être inhalée à l'aide d'un embout buccal. En l'absence d'embout buccal, un masque de nébulisation parfaitement adapté au patient doit être utilisé à la place.

Effets systémiques

Dans les cas suivants, l'association bromure d'ipratropium/salbutamol ne doit être utilisée qu'après une analyse minutieuse du rapport bénéfice/risque : infarctus du myocarde récent et/ou pathologie cardiaque ou vasculaire organique sévère, phéochromocytome, hypertrophie prostatique, obstruction du col de la vessie, hyperthyroïdie, risque de glaucome par fermeture de l'angle, occlusion intestinale ou diabète sucré déséquilibré.

La surveillance de la glycémie est recommandée au début du traitement de patients diabétiques en raison du risque accru d'hyperglycémie.

Acidose lactique

Des cas d'acidose lactique ont été rapportés en association avec des doses thérapeutiques élevées de bêta-2 agonistes de courte durée d'action administrés par voie intraveineuse ou par nébulisation, principalement chez des patients traités pour une exacerbation aiguë de bronchospasme dans le cadre d'un asthme sévère ou d'une bronchopneumopathie chronique obstructive (voir rubriques 4.8 et 4.9).

Une augmentation du taux d'acide lactique peut entraîner une dyspnée et une hyperventilation compensatoire, qui peut être interprétée à tort comme un signe d'échec du traitement de l'asthme et conduire à l'augmentation inappropriée du traitement par bêta-agonistes de courte durée d'action. Dans ce contexte, il est donc recommandé de surveiller les patients pour toute élévation du taux d'acide lactique sérique et l'apparition d'une acidose métabolique consécutive à cette élévation.

Effets cardiovasculaires

Des effets cardiovasculaires peuvent être observés avec les agents sympathomimétiques, y compris l'association bromure d'ipratropium/salbutamol. Les données de pharmacovigilance et la littérature publiée font état de rares cas d'ischémie myocardique associée au salbutamol. Les patients souffrant d'une affection cardiaque sous-jacente sévère (cardiopathie ischémique, arythmie ou insuffisance cardiaque sévère par exemple) et recevant du salbutamol pour une pathologie respiratoire doivent être avertis du fait qu'ils doivent consulter un médecin en cas de douleur thoracique ou d'autres symptômes d'aggravation de leur maladie cardiaque. Il est important d'évaluer des symptômes tels que la dyspnée et les douleurs thoraciques car ils peuvent être d'origine respiratoire ou cardiaque.

Hypokaliémie

Un traitement par bêta-2-agonistes peut provoquer une hypokaliémie potentiellement grave, en particulier en cas d'hypoxie concomitante (voir rubrique 4.5). En outre, une hypoxie peut aggraver les effets d'une hypokaliémie sur le rythme cardiaque (en particulier chez les patients recevant de la digoxine). La surveillance du taux de potassium sérique est recommandée dans de telles situations.

Troubles de la motricité gastro-intestinale

Les patients atteints de mucoviscidose sont plus susceptibles de souffrir de troubles de la motricité gastro-intestinale. Par conséquent, le bromure d'ipratropium, comme les autres anticholinergiques, doit être utilisé avec prudence chez ces patients.

Caries dentaires

En cas de sécheresse buccale, il est important de respecter une bonne hygiène bucco-dentaire en raison du risque accru de caries.

Interférence avec les analyses de laboratoire ou d'autres mesures diagnostiques

En raison de la présence de salbutamol, l'utilisation de l'association bromure d'ipratropium/salbutamol peut conduire à des résultats positifs dans les tests de dépistage d'abus de substances non thérapeutiques.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

La co-administration à long terme de l'association bromure d'ipratropium/salbutamol avec d'autres médicaments anticholinergiques n'a pas été étudiée. Par conséquent, la co-administration à long terme de l'association bromure d'ipratropium/salbutamol avec d'autres médicaments anticholinergiques n'est pas recommandée.

L'utilisation concomitante de corticostéroïdes (p. ex. prednisolone), d'agonistes bêta-2 (p. ex. fénotérol), d'anticholinergiques (p. ex. tiotropium) et de dérivés de la xanthine (p. ex. théophylline ou aminophylline) peut potentialiser l'effet de l'association bromure d'ipratropium/salbutamol sur le fonctionnement des voies respiratoires et peut augmenter la sévérité des effets indésirables.

Le traitement par l'association bromure d'ipratropium/salbutamol peut entraîner une hypokaliémie (voir rubrique 4.4). Cet effet peut être accru par un traitement concomitant avec des xanthines, des stéroïdes et des diurétiques. Les patients souffrant d'une obstruction sévère des voies respiratoires doivent faire l'objet d'une attention particulière à ce sujet.

Une réduction potentiellement grave de l'effet bronchodilatateur peut se produire lors de l'administration simultanée de bêta-bloquants, tels que le propranolol.

Les agonistes bêta-2 adrénergiques doivent être administrés avec prudence chez les patients traités par des inhibiteurs de la monoamine oxydase (p. ex. phénelzine) ou des antidépresseurs tricycliques (p. ex. amitriptyline) car les effets bêta-2 adrénergiques peuvent être exacerbés.

L'administration d'anesthésiques à base d'hydrocarbures halogénés par voie inhalée tels que l'halothane, le trichloréthylène et l'enflurane peut accroître la sensibilité aux effets cardiovasculaires des bêta-2 agonistes.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Il n'existe pas de données ou il existe des données limitées sur l'utilisation de bromure d'ipratropium et de salbutamol chez la femme enceinte. Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effet délétère direct ou indirect sur la reproduction (voir rubrique 5.3). L'association bromure d'ipratropium/salbutamol ne doit pas être utilisée pendant la grossesse à moins que le bénéfice attendu pour la mère ne l'emporte sur le risque encouru par le fœtus. En fin de grossesse, l'effet inhibiteur de l'association bromure d'ipratropium/salbutamol sur les contractions utérines doit être pris en compte.

Allaitement

Il n'existe pas de données suffisantes sur l'excrétion du bromure d'ipratropium et du salbutamol dans le lait maternel. Un risque pour les nouveau-nés/nourrissons ne peut être exclu. Ce médicament doit être prescrit avec prudence chez la femme qui allaite. Une décision doit être prise soit d'interrompre l'allaitement soit d'interrompre/de s'abstenir du traitement avec l'association bromure d'ipratropium/salbutamol en prenant en compte le bénéfice de l'allaitement pour l'enfant au regard du bénéfice du traitement pour la femme.

Fertilité

Il n'existe pas de données sur l'effet du salbutamol et du bromure d'ipratropium sur la fertilité humaine, que ces substances actives soient utilisées seules ou en association. Des études précliniques menées avec le bromure d'ipratropium et le salbutamol n'ont mis en évidence aucun effet indésirable sur la fertilité (voir rubrique 5.3).

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Aucune étude n'a été menée sur l'aptitude à conduire et à utiliser des machines. Toutefois, les patients doivent être informés que des effets indésirables tels que des étourdissements, des troubles de l'accommodation, une mydriase et une vision trouble sont susceptibles de survenir pendant le traitement par l'association bromure d'ipratropium/salbutamol. Si les patients présentent les effets indésirables mentionnés ci-dessus, ils doivent éviter toute activité potentiellement dangereuse comme conduire un véhicule ou faire fonctionner des machines.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Parmi les effets indésirables répertoriés, nombreux sont ceux qui peuvent être attribués aux propriétés anticholinergiques et bêta-2 sympathomimétiques du médicament. Comme pour tout traitement administré par voie inhalée, l'association bromure d'ipratropium/salbutamol peut provoquer une irritation locale. Les effets indésirables ont été identifiés à partir des données provenant des études cliniques et de la pharmacovigilance post-AMM de ce médicament.

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés lors des études cliniques étaient les suivants : céphalées, irritation de la gorge, toux, sécheresse buccale, troubles de la motricité gastro-intestinale (y compris constipation, diarrhée et vomissements), nausées et étourdissements.

Les effets indésirables sont répertoriés dans le tableau ci-dessous conformément aux classes de système d'organes et aux fréquences du dictionnaire MedDRA.

Les fréquences sont définies selon la convention suivante : très fréquent ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$) ; peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$) ; rare ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1\ 000$) ; très rare ($< 1/10\ 000$) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée à partir des données disponibles).

| Classes de systèmes d'organes MedDRA | Effet indésirable | Fréquence |
|--|--|------------------|
| Affections du système immunitaire | Réaction anaphylactique | Rare |
| | Hypersensibilité | Rare |
| | Angioedème de la langue, des lèvres et du visage | Rare |
| Troubles du métabolisme et de la nutrition | Hypokaliémie | Rare |
| | Acidose lactique (voir rubrique 4.4.) | Indéterminée |
| Affections psychiatriques | Nervosité | Peu fréquent |
| | Troubles mentaux | Rare |
| Affections du système nerveux | Étourdissements | Peu fréquent |
| | Céphalée | Peu fréquent |
| | Tremblement | Peu fréquent |
| Affections oculaires | Trouble de l'accommodation | Rare |
| | Œdème de la cornée | Rare |
| | Glaucome | Rare |
| | Douleur oculaire | Rare |
| | Pression intraoculaire augmentée | Rare |
| | Mydriase | Rare |
| | Vision trouble | Rare |
| | Hyperhémie conjonctivale | Rare |
| | Vision avec halo | Rare |
| Affections cardiaques | Palpitations | Peu fréquent |
| | Tachycardie | Peu fréquent |
| | Arythmie | Rare |
| | Fibrillation auriculaire | Rare |
| | Ischémie myocardique | Rare |
| | Tachycardie supraventriculaire | Rare |
| Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales | Toux | Peu fréquent |
| | Dysphonie | Peu fréquent |
| | Irritation de la gorge | Peu fréquent |
| | Bronchospasme | Rare |
| | Bronchospasme paradoxal | Rare |
| | Gorge sèche | Rare |
| | Laryngospasme | Rare |
| | Œdème pharyngé | Rare |
| Affections gastro-intestinales | Bouche sèche | Peu fréquent |
| | Nausée | Peu fréquent |
| | Trouble de la motricité gastro-intestinale | Rare |
| | Diarrhée | Rare |
| | Constipation | Rare |
| | Vomissement | Rare |
| | Œdème buccal | Rare |
| | Stomatite | Rare |
| Affections de la peau et du tissu sous-cutané | Réaction cutanée | Peu fréquent |
| | Hyperhidrose | Rare |
| | Rash | Rare |
| | Urticaire | Rare |

| | | |
|---|--|--------------|
| | Prurit | Rare |
| Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif | Contractures musculaires | Rare |
| | Faiblesse musculaire | Rare |
| | Myalgie | Rare |
| Affections du rein et des voies urinaires | Rétention urinaire | Rare |
| Troubles généraux et anomalies au site d'administration | Asthénie | Rare |
| Investigations | Pression artérielle systolique augmentée | Peu fréquent |
| | Pression artérielle diastolique diminuée | Rare |

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via l'Agence fédérale des médicaments et des produits de santé, Division Vigilance

| | |
|---------------------------------------|---|
| Avenue Galilée 5/03 1210 BRUXELLES | Boîte Postale 97 1000 BRUXELLES Madou |
|---------------------------------------|---|

Site internet: www.notifieruneffetindesirable.be

E-mail: adr@afmps.be

4.9 Surdosage

Les symptômes aigus d'un surdosage en bromure d'ipratropium (tels que sécheresse buccale, troubles de l'accommodation visuelle) sont légers et transitoires.

Les symptômes d'un surdosage sont donc probablement liés au salbutamol.

Les manifestations d'un surdosage en salbutamol sont le résultat d'une surstimulation bêta-2 adrénergique, et peuvent comprendre une tachycardie, une douleur angineuse, une hypertension, des palpitations, des tremblements, une hypokaliémie, une hypotension, une augmentation de la pression différentielle, des arythmies et des bouffées vasomotrices.

Une acidose métabolique a également été observée lors d'un surdosage en salbutamol, notamment une acidose lactique qui a été rapportée en association avec des doses thérapeutiques élevées ainsi qu'avec des surdosages en bêta-2 agonistes de courte durée d'action. En conséquence, dans le contexte d'un surdosage, il est recommandé de surveiller les patients pour toute élévation du taux d'acide lactique sérique et l'apparition d'une acidose métabolique consécutive à cette élévation (particulièrement en cas de persistance ou d'aggravation de la tachypnée malgré la disparition d'autres signes de bronchospasme tels qu'une sibillance).

Traitement

Le traitement par l'association bromure d'ipratropium/salbutamol doit être arrêté. Une surveillance des électrolytes et de l'équilibre acido-basique doit être envisagée. Une hypokaliémie peut survenir à la suite d'un surdosage de salbutamol et les taux de potassium sérique doivent donc être surveillés.

L'antidote à privilégier en cas de surdosage en salbutamol est un agent bêta-bloquant cardiosélectif, mais ces médicaments doivent être administrés avec prudence chez les patients ayant des antécédents de bronchospasme.

Chez ces patients, une surveillance ECG est indiquée.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Adrénergiques en association avec un anticholinergique incluant les triples associations avec des corticostéroïdes, code ATC : R03AL02

Mécanisme d'action et effets pharmacodynamiques

Le bromure d'ipratropium a des propriétés anticholinergiques (parasympholytiques). Dans les études non cliniques, il inhibe les réflexes médiés par le nerf vague en s'opposant à l'action de l'acétylcholine, le neurotransmetteur sécrété par le nerf vague. Les anticholinergiques inhibent l'augmentation de Ca^{2+} intracellulaire qui est associée à la stimulation des récepteurs muscariniques du muscle lisse bronchique par l'acétylcholine. La libération de Ca^{2+} est médiée par un système de « second messenger » composé d'IP3 (inositol triphosphate) et de DAG (diacylglycérol).

Le salbutamol est un agoniste des récepteurs bêta-2 adrénergiques qui sont présents sur les muscles lisses des voies respiratoires dont il entraîne la relaxation. Le salbutamol détend tous les muscles lisses de la trachée jusqu'aux bronchioles terminales et protège contre la bronchoconstriction.

Ipratropium bromide/salbutamol Neutec permet l'administration concomitante de bromure d'ipratropium et de sulfate de salbutamol, ce qui permet d'agir à la fois sur les récepteurs muscariniques et les récepteurs bêta-2 adrénergiques des poumons, entraînant une bronchodilatation plus importante que celle provoquée par chaque substance active prise séparément.

Population pédiatrique

Ipratropium bromide/salbutamol Neutec n'a pas été étudié dans la population pédiatrique (voir rubrique 4.2).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

La fraction de la dose déposée dans les poumons atteint rapidement la circulation (en quelques minutes). La fraction de la dose déposée dans l'oropharynx est avalée lentement et passe dans le tractus gastro-intestinal. L'exposition systémique dépend donc de la biodisponibilité orale et de la biodisponibilité pulmonaire.

Ipratropium

Absorption

L'excrétion rénale cumulative (0 à 24 heures) de l'ipratropium (molécule-mère) est estimée à 46 % après une dose administrée par voie intraveineuse, à moins de 1 % après une dose administrée par voie orale et aux alentours de 3 à 13 % après une dose administrée par voie inhalée. Selon ces données, la biodisponibilité systémique totale des doses orales et inhalées de bromure d'ipratropium est estimée respectivement à 2 % et entre 7 et 28 %. Par conséquent, la fraction orale de la dose d'ipratropium n'a pas une grande importance pour l'exposition systémique.

Distribution

Les paramètres cinétiques décrivant le devenir du bromure d'ipratropium ont été calculés à partir des concentrations plasmatiques après administration IV. Une baisse biphasique rapide des concentrations plasmatiques est observée.

Le volume de distribution apparent à l'équilibre (V_{dss}) est d'environ 176 L (2,4 L/kg). La substance active se lie très peu (moins de 20 %) aux protéines plasmatiques. Les données non cliniques indiquent que l'amine quaternaire ipratropium ne traverse pas la barrière hématoencéphalique.

Biotransformation

Après administration intraveineuse, environ 60 % de la dose sont métabolisés, la plus grande partie probablement par oxydation dans le foie. Les principaux métabolites urinaires se lient peu aux récepteurs muscariniques et sont considérés comme inefficaces.

Elimination

La demi-vie d'élimination terminale est d'environ 1,6 heure. L'ipratropium présente une clairance totale de 2,3 L/min et une clairance rénale de 0,9 L/min. Dans une étude du bilan d'excrétion, l'excrétion rénale cumulée (6 jours) de la radioactivité liée au médicament (incluant la molécule-mère et tous ses métabolites) a représenté 72,1 % après administration intraveineuse, 9,3 % après administration orale et 3,2 % après inhalation.

La radioactivité totale excrétée par les fèces était de 6,3 % après administration intraveineuse, de 88,5 % après administration orale et de 69,4 % après administration par voie inhalée. En ce qui concerne l'excrétion de la radioactivité liée au médicament après administration intraveineuse, l'excrétion se produisait principalement via les reins. La demi-vie d'élimination de la radioactivité liée au médicament (molécule-mère et métabolites) est de 3,6 heures.

Salbutamol

Absorption et distribution

Le salbutamol est rapidement et complètement absorbé après administration par voie inhalée ou orale, et sa biodisponibilité orale est d'environ 50 %. Les concentrations plasmatiques maximales moyennes de salbutamol de 492 pg/ml sont atteintes dans les trois heures qui suivent l'inhalation de la solution de bromure d'ipratropium/salbutamol pour inhalation par nébuliseur. Les paramètres pharmacocinétiques ont été calculés à partir des concentrations plasmatiques après administration IV. Le volume de distribution apparent (V_z) est d'environ 156 L (~2,5 L/kg). Seulement 8 % de la substance active sont liés aux protéines plasmatiques. Dans les études non cliniques, une portion d'environ 5 % de la concentration plasmatique du salbutamol se retrouve dans le cerveau. Cependant, cette quantité représente probablement la distribution de la substance dans le liquide extra-cellulaire du cerveau.

Biotransformation et élimination

Après une administration unique par inhalation, près de 27 % de la dose estimée administrée par embout buccal sont excrétés sous forme inchangée dans l'urine au cours des 24 heures suivantes. La demi-vie terminale moyenne est d'environ 4 heures, avec une clairance totale moyenne de 480 ml/min et une clairance rénale moyenne de 291 ml/min

Le salbutamol est métabolisé par conjugaison en salbutamol 4'-O-sulfate. Le R(-)-énantiomère du salbutamol (lévosalbutamol) est métabolisé en priorité et est donc éliminé de l'organisme plus rapidement que le S(+)-énantiomère. Après administration intraveineuse, l'excrétion urinaire était complète après environ 24 heures. La majorité de la dose était excrétée sous forme inchangée (64,2 %) et sous forme de sulfate conjugué (12,0 %). Après administration par voie orale, l'excrétion urinaire de la substance active sous forme inchangée et sous forme de sulfate conjugué était de 31,8 % et de 48,2 % de la dose, respectivement.

5.3 Données de sécurité préclinique

Des études approfondies portant sur le bromure d'ipratropium et le sulfate de salbutamol effectuées chez l'animal n'ont mis en évidence aucun problème de sécurité qui puisse avoir une importance sur le plan clinique aux doses utilisées dans Bromure d'ipratropium/Salbutamol Neutec.

Les études effectuées chez l'animal n'ont montré aucun effet embryotoxique ou tératogène du bromure d'ipratropium après une administration par voie inhalée ou intranasale à des doses beaucoup plus élevées que celles recommandées.

Les études effectuées chez l'animal portant sur le sulfate de salbutamol administré par une voie autre que la voie inhalée n'ont mis en évidence aucun effet délétère direct ou indirect sur le développement embryofœtal, à condition que la dose maximale recommandée par voie inhalée pour l'homme ne soit pas dépassée.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Chlorure de sodium
Acide chlorhydrique 1 N (pour l'ajustement du pH)
Eau pour préparations injectables

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

2 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

Conserver les récipients unidoses dans le sachet de suremballage et la boîte, à l'abri de la lumière et de l'humidité.

Ne pas utiliser si la solution est décolorée.

6.5 Nature et contenu de l'emballage

Récipients unidoses en polyéthylène contenant 2,5 ml de solution.

Cinq récipients unidoses en polyéthylène sont suremballés dans un sachet trilaminé (film polyester/feuille d'aluminium/film polyéthylène) et emballés dans une boîte en carton.
Conditionnement : 10, 20, 40, 60, 80 ou 100 récipients unidoses.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et de manipulation

A usage unique. Utiliser le contenu immédiatement après première ouverture du récipient unidose.

Les récipients unidoses partiellement utilisés, ouverts ou endommagés doivent être éliminés conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Neutec Inhaler Ireland Limited
22 Northumberland Road, Ballsbridge
Dublin 4, Co. Dublin
D04 ED73
Irlande

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

BE661568

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 21/06/2023

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Date d'approbation du texte: 06/2023