

MONOGRAPHIE

Pr **BRICANYL[®] TURBUHALER[®]**
(sulfate de terbutaline)

0,5 mg/dose mesurée

Bronchodilatateur

AstraZeneca Canada Inc.
1004 Middlegate Road
Mississauga, Ontario
L4Y 1M4

Date de rédaction :
18 avril 2000

Date de révision :
20 décembre 2005

Ancien numéro de contrôle : 070963

BRICANYL[®] et TURBUHALER[®] sont des marques de commerce du groupe AstraZeneca.

MONOGRAPHIE

NOM DU MÉDICAMENT

Pr BRICANYL[®] TURBUHALER[®]

0,5 mg/dose mesurée

(sulfate de terbutaline)

CLASSE THÉRAPEUTIQUE

Bronchodilatateur

ACTIONS ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

BRICANYL TURBUHALER (sulfate de terbutaline) produit la bronchodilatation en stimulant les récepteurs β_2 -adrénergiques dans le muscle lisse des bronches, ce qui entraîne le relâchement des fibres musculaires. Cette action se traduit par une augmentation de la fonction pulmonaire, comme le démontrent les mesures du VEMS. BRICANYL TURBUHALER diminue également la résistance pulmonaire et des voies aériennes.

Il s'établit une nette amélioration des paramètres de la fonction pulmonaire dans les 5 minutes qui suivent l'inhalation de BRICANYL TURBUHALER. À un débit inspiratoire d'environ 60 L/min, de 20 à 30 % de la dose mesurée se dépose dans les poumons. En général, la réponse maximale est atteinte 15 à 60 minutes après l'administration. On a observé une bronchodilatation significative d'une durée de 4 à 7 heures.

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

BRICANYL TURBUHALER (sulfate de terbutaline) est indiqué comme bronchodilatateur pour soulager les symptômes de l'asthme bronchique et le bronchospasme réversible pouvant survenir en association avec la bronchite et l'emphysème.

CONTRE-INDICATIONS

BRICANYL TURBUHALER (sulfate de terbutaline) est contre-indiqué dans les cas d'hypersensibilité connue aux amines sympathomimétiques; comme toute autre amine sympathomimétique, on ne doit pas l'administrer aux patients souffrant de tachyarythmies.

MISES EN GARDE

Comme les autres agonistes β_2 par inhalation, BRICANYL TURBUHALER (sulfate de terbutaline) ne doit pas être utilisé tous les jours, de façon régulière, sans être associé à un traitement anti-inflammatoire approprié (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Il faut administrer BRICANYL TURBUHALER avec prudence aux patients qui souffrent de diabète, d'hypertension, d'hyperthyroïdie ou qui ont des antécédents de convulsions. Comme tout autre bronchodilatateur sympathomimétique, BRICANYL TURBUHALER doit être administré avec prudence aux cardiaques, surtout en présence d'arythmies et d'insuffisance coronarienne, aux personnes âgées ou aux patients qui réagissent de façon marquée aux amines sympathomimétiques. En raison des effets hyperglycémiques des agonistes β_2 , il est recommandé de vérifier la glycémie plus souvent que d'habitude, au début du traitement, chez les patients diabétiques.

À l'occasion, on a rapporté un bronchospasme paradoxal grave après l'usage répété de préparations sympathomimétiques pour inhalation. Dans de tels cas, on doit cesser l'administration immédiatement et instaurer un autre traitement. Des décès, dont la cause exacte n'a pas été établie, ont été rapportés à la suite de l'usage excessif de préparations pour inhalation contenant des amines sympathomimétiques. On a observé l'arrêt cardiaque à plusieurs reprises.

Les bêta-bloquants (dont les gouttes oculaires), surtout ceux qui sont non cardiosélectifs, peuvent s'opposer partiellement ou totalement à l'effet des agonistes bêta. Un bronchospasme résistant et grave peut survenir chez les asthmatiques qui prennent aussi un bêta-bloquant.

Une hypokaliémie potentiellement sérieuse peut découler d'un traitement par agonistes β_2 administrés surtout par voie parentérale ou par nébulisation. La prudence s'impose en présence d'asthme aigu grave qui peut être potentialisé par l'hypoxie et par des traitements concomitants avec des dérivés de la xanthine, des stéroïdes ou des diurétiques; on recommande la surveillance des concentrations sériques de potassium dans de tels cas.

Grossesse

L'innocuité de BRICANYL TURBUHALER pendant la grossesse n'a pas été déterminée chez la femme. Ce médicament ne doit pas être administré pendant la grossesse, l'allaitement ou aux femmes en âge de procréer à moins que les bienfaits escomptés ne l'emportent sur les risques

possibles pour la mère et l'enfant. Les études sur la reproduction animale n'ont révélé aucun effet indésirable sur le développement du fœtus.

On a rapporté de l'hypoglycémie passagère chez des nouveau-nés prématurés dont la mère avait été traitée avec un agoniste β_2 .

Il faut faire preuve de prudence dans l'emploi d'agonistes β_2 à action générale avant l'accouchement en raison de leur effet inhibiteur sur les contractions utérines.

Allaitement

La terbutaline est excrétée dans le lait maternel. Il faut donc faire preuve de prudence lors de l'administration de BRICANYL TURBUHALER aux mères qui allaitent.

Pédiatrie

BRICANYL TURBUHALER n'est pas recommandé présentement chez les enfants de moins de 6 ans à cause du peu de données cliniques recueillies chez ces jeunes patients.

PRÉCAUTIONS

Si le traitement ne produit pas une nette amélioration ou si l'état du patient s'aggrave, il faut consulter un médecin afin d'établir un nouveau plan de traitement. En présence d'une dyspnée aiguë ou d'une dyspnée qui empire rapidement, on doit consulter un médecin immédiatement.

L'usage croissant d'agonistes β_2 en vue de maîtriser les symptômes de l'obstruction bronchique, surtout s'ils sont administrés régulièrement ou à fortes doses, indique une détérioration de la maîtrise de l'asthme. Une telle situation exige que l'on révisé le plan de traitement; une simple augmentation des doses de bronchodilatateur ne suffit pas, surtout pour des périodes prolongées (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION). Le schéma posologique révisé doit inclure l'utilisation concomitante d'autres médicaments antiasthmatiques, comme les agents anti-inflammatoires.

Pour assurer une distribution optimale de BRICANYL (sulfate de terbutaline) dans l'arbre bronchique, le patient doit recevoir des instructions précises sur le mode d'emploi du TURBUHALER.

Lorsque BRICANYL TURBUHALER entraîne des troubles du rythme cardiaque, il faut en cesser l'administration. Si le patient note une diminution de l'effet thérapeutique de BRICANYL TURBUHALER, il doit consulter son médecin.

Pour les patients qui doivent recevoir BRICANYL TURBUHALER et un bêta-bloquant en concomitance, on recommande l'usage d'un bêta-bloquant ayant un effet inhibiteur moins

prononcé sur les récepteurs β_2 (p. ex. le métoprolol). Si un tel traitement concomitant est nécessaire, on doit surveiller les patients de près afin de déceler toute détérioration de la fonction pulmonaire et d'adapter, s'il y a lieu, la dose de l'un ou l'autre médicament (voir Interactions médicamenteuses).

On a signalé des réactions immédiates d'hypersensibilité et l'exacerbation du bronchospasme après l'administration de terbutaline.

Interactions médicamenteuses

Bronchodilatateurs sympathomimétiques et épinéphrine

En règle générale, un traitement concomitant avec BRICANYL TURBUHALER et un autre bronchodilatateur sympathomimétique ou de l'épinéphrine n'est pas recommandé puisque leurs effets conjugués sur le système cardiovasculaire peuvent nuire au patient. S'il devient nécessaire d'administrer un agent adrénergique à un patient traité avec BRICANYL TURBUHALER, quelle que soit la voie d'administration, il faut faire preuve de prudence. On doit toutefois individualiser le traitement concomitant et non le prescrire de façon systématique. Si l'administration concomitante continue s'avère nécessaire, on doit envisager un autre traitement.

Inhibiteurs de la MAO et antidépresseurs tricycliques

BRICANYL TURBUHALER doit être administré avec prudence aux patients traités avec des inhibiteurs de la monoamine-oxydase (IMAO) ou des antidépresseurs tricycliques puisque l'action de BRICANYL sur le système vasculaire peut être potentialisée.

Bêta-bloquants adrénergiques

Les bêta-bloquants adrénergiques inhibent non seulement l'effet de la terbutaline sur les poumons mais ils peuvent provoquer des crises d'asthme graves chez les asthmatiques. Ainsi, les patients qui ont besoin d'être traités à la fois pour une affection bronchospasmodique et l'hypertension doivent recevoir un médicament autre qu'un bêta-bloquant adrénergique pour leur hypertension.

BRICANYL TURBUHALER contient du sulfate de terbutaline, substance sensible à l'humidité. On doit dire aux patients de ne pas souffler dans l'inhalateur et de replacer le couvercle après avoir utilisé TURBUHALER.

RÉACTIONS INDÉSIRABLES

Au début du traitement avec BRICANYL TURBUHALER (sulfate de terbutaline), les réactions indésirables suivantes peuvent être qualifiées de fréquentes (c.-à-d. > 1/100) : tremblements, palpitations, agitation, céphalées, crampes musculaires, nervosité. Parmi les autres réactions rapportées, mentionnons : fréquence cardiaque accélérée, tachycardie, battements ectopiques,

somnolence, nausées, vomissements, transpiration et étourdissements. Comme avec tous les agonistes β_2 , on a rapporté des cas d'arythmies cardiaques, ex. fibrillation auriculaire, tachycardie supraventriculaire et extrasystoles, quoique rarement.

Ces réactions indésirables sont toutes caractéristiques des amines sympathomimétiques et l'adaptation de la dose initiale réduira souvent leur fréquence. Sauf peut-être les crampes musculaires, toutes ces réactions sont spontanément réversibles dans les deux premières semaines du traitement. De l'urticaire et de l'exanthème peuvent aussi survenir.

Des troubles du sommeil et du comportement, tels agitation, hyperactivité et instabilité psychomotrice, ont été signalés.

Comme avec les autres traitements par inhalation, il faut garder à l'esprit la possibilité qu'apparaisse un bronchospasme paradoxal avec BRICANYL TURBUHALER. Si cela se produit, il faut mettre fin immédiatement au traitement avec cet agent et entreprendre un traitement différent.

Une hypokaliémie potentiellement sérieuse peut résulter d'un traitement par agonistes β_2 .

SYMPTÔMES ET TRAITEMENT DU SURDOSAGE

Les symptômes du surdosage sont similaires à ceux décrits sous le titre RÉACTIONS INDÉSIRABLES et sont attribuables à une stimulation β -adrénergique excessive. Pour contrer cette stimulation excessive, on peut envisager l'emploi judicieux d'un agent β -bloquant comme le propranolol, sans perdre de vue le danger de provoquer une crise d'asthme.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Il faut individualiser la posologie; le médecin traitant doit surveiller régulièrement la réponse du patient.

BRICANYL TURBUHALER

Adultes et enfants de 6 ans et plus

La dose de BRICANYL TURBUHALER généralement recommandée est de une inhalation (0,5 mg) au besoin. Cette dose suffit habituellement pour soulager le bronchospasme chez la majorité des patients; si nécessaire, on peut prendre une deuxième dose, mais il est préférable d'attendre cinq minutes pour permettre à la première dose d'agir. Si une crise plus grave que d'habitude n'est pas soulagée par la deuxième administration, le patient pourra avoir besoin de doses plus élevées. Dans ces cas, il faut consulter un médecin immédiatement ou se rendre à l'hôpital le plus proche.

Il ne faut pas administrer plus de six doses (six inhalations de BRICANYL TURBUHALER) par période de 24 heures.

Advenant qu'un schéma posologique préalablement efficace ne produise pas le soulagement habituel ou que l'effet de la dose dure moins de trois heures, il faut consulter un médecin immédiatement; cela signifie que l'asthme s'aggrave sérieusement et qu'une réévaluation du traitement s'impose.

Le traitement de l'asthme bronchique par agonistes β_2 doit être au besoin, c.-à-d. en fonction des symptômes. **Conformément aux pratiques actuelles de la thérapeutique de l'asthme en vue de maîtriser l'inflammation des voies aériennes, les patients ne doivent pas prendre d'agonistes β_2 tous les jours pour maîtriser le bronchospasme sans un autre traitement antiasthmatique concomitant.**

On ne doit pas augmenter la dose quotidienne de BRICANYL TURBUHALER sans une réévaluation adéquate du plan de traitement.

Comme avec les autres agonistes β_2 , l'usage croissant de BRICANYL TURBUHALER (sulfate de terbutaline) dans l'asthme bronchique est un signe d'une maîtrise inadéquate de l'asthme et une indication qu'il faut réviser le plan de traitement.

Lorsqu'on prescrit BRICANYL TURBUHALER à des enfants, il est nécessaire de vérifier au préalable s'ils sont en mesure de suivre le mode d'emploi. BRICANYL TURBUHALER n'est pas recommandé chez les enfants de moins de 6 ans.

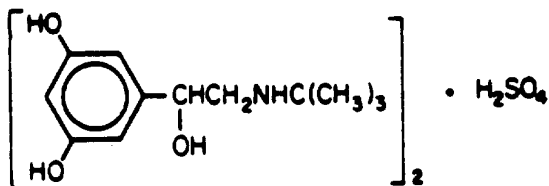
REMARQUE : La substance active de BRICANYL TURBUHALER est amenée aux poumons lorsque le patient inhale; par conséquent, il est essentiel de demander au patient d'inspirer vivement et profondément avec l'embout buccal. Le patient peut ne pas goûter le médicament ni en ressentir le contact lorsqu'il inhale à partir de BRICANYL TURBUHALER, en raison de la petite quantité de médicament inhalée.

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance médicamenteuse

Dénomination commune : Sulfate de terbutaline

Formule développée :



Formule moléculaire : $(C_{12}H_{19}NO_3)_2.H_2SO_4$

Masse moléculaire : 548,6

Nom chimique : Sulfate de 1-(3,5-dihydroxyphényl)2-t-butylamino éthanol

Description : Le sulfate de terbutaline est une poudre blanche à blanchâtre, cristalline et hydrosoluble.

Forme posologique

Composition

BRICANYL TURBUHALER

<i>Ingrédient</i>	<i>mg/inhalation</i>
sulfate de terbutaline	0,5

Stabilité et recommandations pour la conservation

Il faut garder BRICANYL TURBUHALER à température ambiante (entre 15 et 30 °C) dans un endroit sec, à l'abri de l'humidité. S'assurer que le couvercle est bien vissé.

FORMES PHARMACEUTIQUES DISPONIBLES

TURBUHALER

Chaque BRICANYL TURBUHALER contient 50 ou 200 doses de sulfate de terbutaline micronisé. Chaque inhalation à partir du dispositif multidose procure 0,5 mg de sulfate de terbutaline en poudre; la préparation ne comporte aucun agent de conservation ni substance porteuse. BRICANYL TURBUHALER ne peut être rechargé, et on doit le jeter quand il est vide.

RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX CONSOMMATEURS

RENSEIGNEMENTS IMPORTANTS SUR

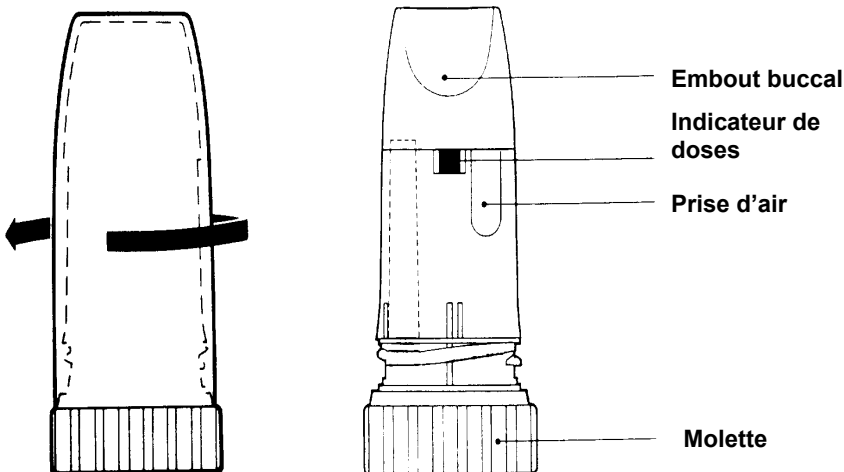
Pr

BRICANYL[®] TURBUHALER[®]
(sulfate de terbutaline)

Prière de lire attentivement cette notice AVANT d'utiliser BRICANYL TURBUHALER. Elle contient des renseignements généraux sur BRICANYL TURBUHALER qui devraient s'ajouter aux conseils plus spécifiques du médecin, du pharmacien ou de la pharmacienne.

Conservez la notice jusqu'à ce qu'il ne reste plus de médicament dans l'inhalateur BRICANYL TURBUHALER.

À QUOI SERT BRICANYL TURBUHALER ET COMMENT AGIT-IL?



BRICANYL est le nom commercial d'un médicament appelé terbutaline. On l'utilise pour traiter l'asthme, la bronchite chronique et d'autres maladies qui causent des problèmes respiratoires. La terbutaline appartient à une classe de médicaments appelés bronchodilatateurs.

TURBUHALER est le nom commercial d'un inhalateur multidose de poudre sèche. Quand vous inspirez avec l'inhalateur, l'inspiration fournit la force requise pour amener le médicament aux poumons.

BRICANYL TURBUHALER est utilisé pour améliorer la respiration, pendant une crise d'asthme, par exemple. Il ouvre les voies respiratoires des gens qui souffrent d'asthme ou d'autres problèmes respiratoires. Il soulage des symptômes comme la respiration sifflante, la toux et le souffle court.

QUE CONTIENT BRICANYL TURBUHALER?

BRICANYL TURBUHALER contient comme ingrédient actif du sulfate de terbutaline à une concentration de 0,5 mg par inhalation. Si vous agitez l'inhalateur, le bruit que vous entendez n'est pas causé par le médicament, mais par le dessiccateur qui se trouve à l'intérieur de la molette bleue. Cette substance n'est pas médicamenteuse et ne peut être inhalée. BRICANYL TURBUHALER ne contient aucun autre ingrédient.

QUE FAUT-IL DIRE AU MÉDECIN AVANT D'UTILISER BRICANYL TURBUHALER?

Vous devriez mentionner à votre médecin :

- **tous** les problèmes de santé que vous avez présentement ou avez eus dans le passé, en particulier les problèmes cardiaques comme des battements cardiaques irréguliers et de l'hypertension;
- tous les médicaments que vous prenez, y compris les médicaments sans ordonnance;
- si vous avez déjà eu une mauvaise réaction, ou une réaction inhabituelle ou allergique à la terbutaline;
- si vous êtes enceinte ou avez l'intention de le devenir, ou si vous allaitez.

QUELLE EST LA BONNE FAÇON D'UTILISER BRICANYL TURBUHALER?

Utilisez BRICANYL TURBUHALER pour le soulagement des crises d'asthme ou en cas de resserrement des voies respiratoires. Généralement, vous ressentirez l'effet du médicament en quelques minutes. Cet effet peut durer jusqu'à 7 heures. Le traitement avec BRICANYL TURBUHALER est efficace même en cas de crise aiguë d'asthme.

TURBUHALER est un inhalateur multidose qui libère de très petites quantités de poudre. Quand vous inspirez avec l'inhalateur TURBUHALER, la poudre est acheminée aux poumons. Par conséquent, vous devez **inhaler vivement et profondément** par l'embout buccal.

BRICANYL TURBUHALER est **très** facile à utiliser.

REMARQUE : Vous pouvez ne pas goûter le médicament ni en ressentir le contact lorsque vous inhalez avec BRICANYL TURBUHALER. C'est un phénomène normal.

Si vous suivez les instructions ci-dessous, vous recevrez une dose de médicament.

Mode d'emploi de l'inhalateur

Pour administrer une dose, vous n'avez qu'à suivre les instructions ci-dessous.

Fig. 1

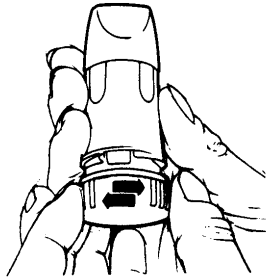
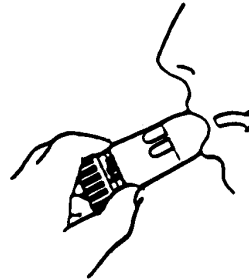


Fig. 2



Dévisser et enlever le couvercle.

- TOURNER** **Tenir l'inhalateur à la verticale, molette vers le bas (fig. 1).** Pour charger une dose, **tourner la molette bleue le plus loin possible dans une direction, puis la ramener à la position initiale.**
- DÉCLIC** Le «déclat» que l'on entend signifie que l'inhalateur est prêt à utiliser. **Expirer.** Ne **jamais** expirer dans l'embout buccal.
- INHALER** Placer l'embout buccal entre les dents et refermer les lèvres. Inspirer **vivement et profondément** par la bouche (fig. 2). Ne pas mordiller l'embout buccal ni le serrer avec les dents.
- Remarque : Ne pas utiliser l'inhalateur TURBUHALER s'il est endommagé ou si l'embout buccal s'est détaché.**

Avant d'expirer, retirer l'inhalateur de la bouche.

Si plus d'une dose a été prescrite, répéter les étapes ci-dessus. Revisser le couvercle.

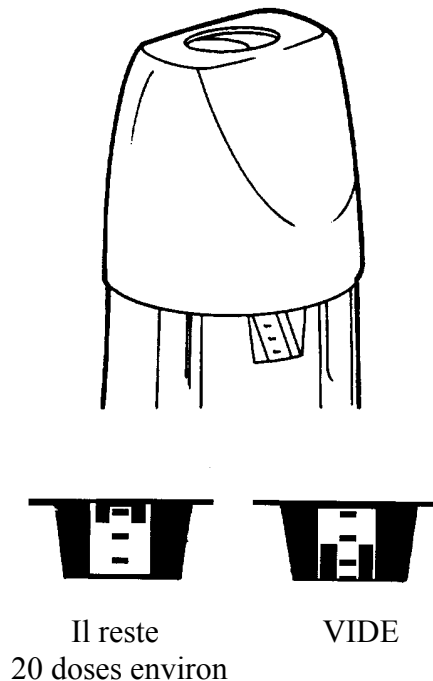
Si vous laissez tomber, agitez ou soufflez accidentellement dans l'inhalateur BRICANYL TURBUHALER après son chargement, la dose sera perdue. Il faut alors en charger une deuxième et l'inhaler.

Remarque : Ne jamais expirer dans l'embout buccal. Toujours revisser le couvercle après l'emploi.

Étant donné que la quantité de poudre libérée est très petite, vous pouvez ne pas goûter le médicament après l'inhalation. Toutefois, si vous avez suivi les instructions, vous pouvez être certain qu'une dose a été inhalée.

Nettoyage : Nettoyer l'extérieur de l'embout buccal chaque semaine à l'aide d'un papier-mouchoir **sec**. Ne **jamais** utiliser d'eau ou un autre liquide pour le nettoyer. Si du liquide entre dans l'inhalateur, cela peut nuire à son fonctionnement.

COMMENT PEUT-ON SAVOIR SI BRICANYL TURBUHALER EST VIDE?



BRICANYL TURBUHALER a un indicateur de doses. Quand une marque rouge apparaît dans la fenêtre repère située en dessous de l'embout buccal, il reste environ 20 doses. Il est temps de renouveler votre ordonnance.

Quand la marque rouge atteint le bord inférieur de la fenêtre repère, BRICANYL TURBUHALER est VIDE. Si vous agitez l'inhalateur quand il est vide, vous entendrez quand même le bruit du dessiccateur. BRICANYL TURBUHALER ne peut être rempli de nouveau et on doit le jeter quand toutes les doses sont épuisées.

QUELLE DOSE DE BRICANYL TURBUHALER FAUT-IL PRENDRE?

La dose de BRICANYL TURBUHALER varie d'une personne à l'autre.

Suivez attentivement les directives de votre médecin. Elles peuvent être différentes des renseignements contenus dans cette notice.

La dose habituelle pour les adultes et les enfants de 6 ans et plus est de une inhalation au besoin. Si les symptômes persistent, il est possible que vous ayez besoin de répéter l'administration, et dans ce cas, consultez immédiatement votre médecin ou rendez-vous à l'hôpital le plus proche. Il ne faut pas prendre plus de six inhalations (3,0 mg) par période de 24 heures.

Vous devriez voir un médecin si :

- votre dose habituelle ne vous soulage pas;
- les effets d'une dose durent moins de 3 heures;
- vous utilisez BRICANYL TURBUHALER tous les jours pour soulager vos symptômes.

Ces signes peuvent indiquer que votre asthme s'aggrave. Votre médecin pourra prescrire un autre médicament antiasthmatique à prendre avec BRICANYL et qui maîtrisera l'inflammation des voies respiratoires.

Ne dépassez PAS la dose prescrite par votre médecin.

QUE FAUT-IL FAIRE EN CAS DE SURDOSAGE?

Téléphonez à votre médecin ou rendez-vous immédiatement à l'hôpital le plus proche si vous croyez que vous ou une autre personne avez pris une dose trop forte de BRICANYL TURBUHALER.

Y A-T-IL DES EFFETS SECONDAIRES?

BRICANYL TURBUHALER, comme tout autre médicament, peut causer des effets secondaires chez certaines personnes. Les effets secondaires les plus fréquents sont la nervosité et les tremblements. Dans la plupart des cas, ces effets disparaissent après quelques jours de traitement. Parmi les autres effets rapportés, mentionnons des maux de tête, une fréquence cardiaque accélérée, des bouffées de chaleur, des crampes musculaires occasionnelles, de l'insomnie, des maux d'estomac, de la faiblesse, des étourdissements, des nausées et de la transpiration. On a aussi rapporté, quoique rarement, des battements cardiaques irréguliers.

Les médicaments n'affectent pas tout le monde de la même façon. Si d'autres personnes ont ressenti des effets secondaires, cela ne veut pas dire que vous en aurez aussi. Si vous avez des effets secondaires qui vous incommode, consultez votre médecin.

UTILISATION ET CONDUITE DE MACHINES

L'emploi de BRICANYL TURBUHALER n'affecte pas votre capacité de conduire ou de faire fonctionner des outils ou des machines.

COMMENT FAUT-IL CONSERVER BRICANYL TURBUHALER?

Il faut d'abord s'assurer de **garder BRICANYL TURBUHALER hors de la portée des enfants**.

Revissez le couvercle après chaque utilisation de BRICANYL TURBUHALER. Gardez l'inhalateur à température ambiante, dans un endroit sec, à l'abri de l'humidité.

Ne gardez pas et n'utilisez pas BRICANYL TURBUHALER après la date limite indiquée sur l'étiquette.

Remarque importante : Cette notice mentionne certaines des situations où vous devez appeler le médecin, mais d'autres situations imprévisibles peuvent survenir. Rien dans la notice ne vous empêche de communiquer avec votre médecin ou votre pharmacien pour lui poser des questions ou lui faire part de vos inquiétudes au sujet de BRICANYL TURBUHALER.

REMARQUE : Ces RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX CONSOMMATEURS vous présentent l'information la plus à jour au moment de l'impression de cette notice. Veuillez consulter les Renseignements aux consommateurs sur le site www.astrazeneca.ca sous la rubrique «Patients avec ordonnances» au cas où une version encore plus récente aurait été affichée.

Renseignements : 1 800 461-3787

Bricanyl[®], Turbuhaler[®] et le logo d'AstraZeneca sont des marques de commerce du groupe AstraZeneca.

© AstraZeneca 2000

AstraZeneca Canada Inc.
1004 Middlegate Road
Mississauga, Ontario
L4Y 1M4

Dernière révision : 20 décembre 2005

PHARMACOLOGIE

Pharmacologie animale

On a démontré, lors d'études pharmacologiques chez les animaux, que le sulfate de terbutaline exerçait un effet préférentiel sur les récepteurs β_2 -adrénergiques, tels que ceux situés dans le muscle lisse des bronches.

Effets bronchodilatateurs

Études in vitro

On a étudié l'effet bronchospasmodolytique du sulfate de terbutaline, de la L-épinéphrine, de l'orciprénaline et de l'isoprotérénol sur la trachée coupée en spirale de cobayes et de lapins et sur les bronches de chats. Les quatre composés ont entraîné le relâchement de la contraction causée par la pilocarpine. L'ordre de puissance (par poids) était le suivant : isoprotérénol, L-épinéphrine, sulfate de terbutaline (forme dl) et orciprénaline.

Du sulfate de terbutaline fut ajouté aux solutions dans lesquelles baignaient la trachée coupée en spirale et l'auricule droite de cobayes. L'épinéphrine servait de drogue de référence. À faibles concentrations, le sulfate de terbutaline a produit un relâchement de la trachée sans augmenter la force de contraction auriculaire alors que l'épinéphrine a produit un degré similaire de relâchement de la trachée, mais a augmenté la force de contraction auriculaire. À des concentrations plus élevées, le sulfate de terbutaline a également stimulé la force de contraction auriculaire.

Études in vivo

On a étudié l'effet bronchospasmodolytique du sulfate de terbutaline, de l'orciprénaline et de l'isoprotérénol sur des cobayes, des chats et des chiens anesthésiés. On a découvert qu'on pouvait prévenir le bronchospasme provoqué par l'histamine ou l'acétylcholine en administrant par voie intraveineuse des doses appropriées de ces agents. L'ordre de puissance était le même que pour les études *in vitro* décrites ci-dessus.

Le sulfate de terbutaline, l'orciprénaline et l'isoprotérénol, administrés par voies orale ou intrapéritonéale à des cobayes non anesthésiés, a protégé les animaux contre la bronchoconstriction provoquée par l'histamine. D'après le graphique, les doses intrapéritonéales ayant protégé 50 % des animaux étaient dans l'ordre de puissance suivant : isoprotérénol (0,065 mg/kg), sulfate de terbutaline (0,15 mg/kg), orciprénaline (0,60 mg/kg). Les DE_{50} après l'administration orale de chacun des médicaments présentaient l'ordre de puissance suivant : sulfate de terbutaline (0,4 mg/kg), orciprénaline (1,2 mg/kg), isoprotérénol (1,4 mg/kg).

Effets circulatoires

Études in vitro

On a utilisé du muscle cardiaque isolé de cobayes et de lapins pour comparer l'effet direct du sulfate de terbutaline, de l'isoprotérénol, de l'épinéphrine et de l'orciprénaline. Les quatre substances ont entraîné une augmentation de la force de contraction et de la fréquence cardiaque. Par rapport à l'effet de l'épinéphrine, la puissance des différents composés pour produire 20 % d'augmentations inotropes et chronotropes était la suivante : isoprotérénol (15,3-42,0), épinéphrine (1,0), orciprénaline (0,05-0,33), sulfate de terbutaline (0,005-0,05).

Des résultats similaires furent obtenus avec des préparations d'auricule gauche et de muscle papillaire de chat.

Études in vivo

Chez le chat anesthésié, le sulfate de terbutaline a diminué la tension artérielle moyenne, augmenté la tension différentielle et la fréquence cardiaque. Des diminutions dans la tension artérielle moyenne furent notées avec des doses intraveineuses supérieures à 0,07 µg/kg. Après l'administration intraveineuse d'isoprotérénol, on a noté une augmentation de la fréquence cardiaque et une baisse de la tension artérielle avec 0,008 µg/kg, ce qui représentait la plus faible dose à l'étude.

Chez le chien anesthésié, on a noté une augmentation de la fréquence cardiaque et une baisse de la tension artérielle moyenne avec des doses de 0,005 µg/kg d'isoprotérénol, de 0,5 µg/kg d'orciprénaline et de 1,0 µg/kg de sulfate de terbutaline.

Autres effets pharmacologiques

On a démontré que le sulfate de terbutaline inhibait les contractions spontanées du duodénum chez le lapin. Chez les chats, on a démontré que le sulfate de terbutaline avait un effet relaxant *in vitro* et *in vivo* sur le sphincter d'Oddi. On a également démontré que le sulfate de terbutaline avait un effet relaxant sur la vessie du lapin et le muscle utérin de la rate.

Pharmacologie chez les humains

Absorption, distribution, métabolisme et excrétion

La radioactivité plasmatique atteint chez l'homme un point culminant dans les 60 à 90 minutes qui suivent l'administration orale du médicament tritié et diminue par la suite, la demi-vie du produit étant de 4 à 6 heures. Environ 24 % de la dose fut absorbée, comme l'indique la radioactivité urinaire; de 5 à 6 % de la dose fut excrétée dans l'urine sous forme inchangée et le reste fut identifié comme étant un sulfate conjugué.

La radioactivité fécale représentait de 35 à 56 % de la dose initiale et fut identifiée comme médicament inchangé.

On a étudié, chez l'homme, l'élimination du sulfate de terbutaline tritié administré par inhalation. On a relevé de faibles concentrations de radioactivité totale dans le sérum. Des concentrations maximales ont été observées 3 à 6 heures après l'administration. On a recueilli de 2 à 37 % de la substance inhalée dans les fèces et de 3 à 35 % dans l'urine. On a démontré que le médicament inhalé subissait une biotransformation par conjugaison, comme dans le cas des autres voies d'administration.

Après l'administration intraveineuse chez l'homme, de 78 à 85 % de la dose marquée par une substance radioactive fut excrétée dans l'urine; de 52 à 60 % de la dose fut excrétée sous forme de médicament inchangé et de 4 à 19 % sous forme de sulfate conjugué. Moins de 3 % de la dose administrée fut retrouvée dans les fèces. On a étudié l'excrétion biliaire après l'administration de doses intraveineuses à deux sujets avec drainage biliaire; moins de 1 % de la dose administrée fut excrétée par cette voie.

Après l'administration sous-cutanée chez l'homme, les concentrations plasmatiques sont demeurées stables au cours des 10 à 40 minutes qui ont suivi. En définitive, entre 92 et 95 % de la dose fut excrétée dans l'urine; 60 % environ du médicament marqué par une substance radioactive fut excrété sous forme inchangée. Moins de 3 % de la dose fut excrétée dans les fèces.

Les expériences *in vitro* ont indiqué que le sulfate de terbutaline n'est pas métabolisé par la O-méthyltransférase et la monoamine-oxydase du foie du rat et de l'homme, pas plus qu'il n'inhibe ces enzymes d'une façon significative.

On a étudié *in vitro* la capacité de liaison plasmatique du sulfate de terbutaline en utilisant du plasma préparé à partir de sang humain citraté. À des concentrations allant de 0,7 à 64,5 ng/mL, 25 % du médicament était lié aux protéines plasmatiques.

TOXICOLOGIE

Les études de toxicité aiguë avec le sulfate de terbutaline administré par voie orale et par voie parentérale sont résumées ci-dessous.

Tableau 1

Espèces	Voie d'administration	DL ₅₀ mg/kg
Souris	i.v.	~ 56
	i.p.	263
	s.c.	295
	Orale	3000
Rat	i.v.	~ 74
	i.p.	316
	s.c.	800
	Orale	~ 1800
Lapin	i.v.	~ 65
	s.c.	~ 1600
	Orale	~ 9000
Chien	i.v.	> 125
	s.c.	~ 300
	Orale	~ 1000 - 2000

On a mené des études similaires sur des singes dont la tête seulement était exposée à des doses d'environ 80,5 mg/kg sur une période de 2 heures. On a observé des exsudats autour de la bouche et de l'érythème dans la région orbitale. De même, on a décelé une légère bradycardie. Les animaux se sont rétablis et se sont comportés normalement durant la période faisant suite à l'exposition. À l'autopsie, on a constaté une congestion pulmonaire marquée et de l'œdème chez la moitié des animaux.

Chez les animaux, la théophylline, la chlorpromazine, le méprobamate, le chlordiazépoxyde, l'imipramine et la phénylbutazone, en doses correspondant à deux fois la dose clinique maximale, n'ont pas influencé la toxicité du sulfate de terbutaline. Cependant, la nialamide a entraîné une légère hausse de la toxicité. Le prétraitement des animaux avec une dose correspondant à un tiers de la DL₅₀ de ces composés a augmenté la toxicité du sulfate de terbutaline. Cette hausse était légère avec tous les médicaments, sauf pour la nialamide qui, à cette dose élevée, a fortement augmenté la toxicité.

Études de toxicité subaiguë et chronique

Les effets de l'administration quotidienne répétée du sulfate de terbutaline, par voies sous-cutanée et orale, ont été étudiés chez les rats et les chiens. D'autres amines sympathomimétiques furent incluses comme substances de référence dans la plupart des études.

Les manifestations cliniques de toxicité comprenaient l'hyperémie de la muqueuse et de la peau, les vomissements après la dose initiale et une irritabilité ou un calme anormal. On a noté, chez ces deux espèces, une augmentation de la fréquence cardiaque liée à la dose. On a observé une baisse de la glycémie lors d'une étude de 18 mois chez le rat.

Les changements myocardiques, tels que la nécrose ou la fibrose focale, ou la myocardite chronique focale, représentent les données pathologiques les plus significatives liées au traitement; ils furent également notés avec chacune des quatre autres amines sympathomimétiques étudiées comme substances de référence. Ces données, par rapport au sulfate de terbutaline, sont résumées au tableau 2 qui donne les concentrations des doses étudiées pour chaque espèce ainsi que les voies d'administration. Les doses avec lesquelles on a noté des lésions myocardiques sont soulignées.

Tableau 2

Espèces	Voie d'administration	Durée	Doses (mg/kg/jour)
Chien	sous-cutanée	2 semaines	0,0, 0,025, <u>0,5, 5,0</u>
		4 semaines	0,0 0,005, 0,01, 0,025, <u>0,1</u>
	orale	1 mois	0,025, 0,25, <u>4,0, 20,0</u>
		3 mois	0,0, 0,2, 1,0, <u>10,0</u>
6 mois		0,0, 0,3, <u>2,0, 10,0-20,0</u>	
12 mois		0,0 0,3, 2,0, 10,0-20,0	
Rat	sous-cutanée	3 jours	0,0, <u>0,025</u> , 0,1, <u>0,5, 1,0, 10,0, 50,0</u>
		1 mois	0,0 0,1, <u>1,0, 5,0, 25,0-50,0</u>
	orale	1 mois	<u>0,0, 10,0, 100,0, 500,0</u>
		3 mois	<u>0,0, 0,2, 2,0, 50,0</u>
		18 mois	<u>0,0, 2,0, 20,0, 200,0</u>

On a signalé des lésions myocardiques chez le chien après une administration intratrachéale de 0,7 mg/kg/jour pendant deux jours. On a observé une toxicité morphologiquement similaire avec des composés bronchodilatateurs de référence. Dans une étude d'une durée de 4 semaines sur le rat, on a trouvé des lésions myocardiques chez 4 des 10 animaux exposés pendant 90 minutes par jour à un brouillard d'aérosol de 4 à 6 mg/L. On a considéré que ces lésions étaient semblables à celles constatées chez les rats et les chiens auxquels on avait administré le médicament par voie orale ou sous-cutanée.

Des études d'une durée de trois mois et au cours desquelles des rats et des singes ont été exposés au sulfate de terbutaline dans des circonstances propres à procurer des inhalations allant respectivement jusqu'à 25 et 27,3 mg/kg/jour n'ont révélé aucune lésion du myocarde ou d'autres tissus pouvant être liée à la substance médicamenteuse.

Études sur la reproduction et la tératologie

Des études portant sur la reproduction et la tératologie furent menées chez les souris, les rats et les lapins. Aucune de ces études n'a révélé d'effets indésirables sur la reproduction ou le développement du fœtus qui puissent être attribués au sulfate de terbutaline.

Études sur le pouvoir cancérogène

Des études visant à déterminer le pouvoir cancérogène du sulfate de terbutaline furent menées chez les rats et les souris. Cette substance fut administrée par voie orale à des doses allant de 2 à 200 mg/kg/jour pendant 18 mois. Les résultats obtenus n'ont pas révélé un pouvoir cancérogène, car le nombre de tumeurs chez les animaux témoins et traités était comparable du point de vue statistique.

Études sur le pouvoir mutagène

On n'a pas mené d'étude sur le sulfate de terbutaline afin d'en déterminer le pouvoir mutagène.

BIBLIOGRAPHIE

Ahlstrom H, Svenonius E, Svensson M.
Treatment of asthma in pre-school children with inhalation of terbutaline in Turbuhaler as compared with Nebuhaler.
Allergy 1989;44:515-518

Chaieb J. *et al.*
Effect of repeated doses of terbutaline by inhalation.
Cur Med Res and Opinion 1974;2:275.

Davies DS, *et al.*
Metabolism of terbutaline in man and dog.
Br J Clin Pharmac 1974;1:129.

Dinda P, *et al.*
A new bronchodilator, Terbutaline.
Brit J Clin Pract 1971;25:323.

Dorsch J, Ulmer WT.
The broncholytic effect of terbutaline and orciprenaline.
Med Klin 1971;66:959.

Fegerberg E, Tegner, KB.
Effects of oral terbutaline in asthmatic patients. A dose response study.
Scand J Resp Dis 1972;53:3.

Formgren H.
A clinical comparison of the effect of oral terbutaline and orciprenaline.
Scand J Resp Dis 1970;51:195.

Formgren H.
Clinical comparison of inhaled terbutaline and orciprenaline in asthmatic patients.
Scand J Resp Dis 1970;51:203.

Formgren H.
Experiences of long-term treatment of asthma with terbutaline.
Acta Allergol 1971;26:81.

Freedman FJ.
Trial of a new bronchodilator, terbutaline, in asthma.
Brit Med J 1971;1:633.

Harris L.

Comparison of cardiorespiratory effects of terbutaline and salbutamol aerosol in patients with reversible airways obstruction.

Thorax, 1973;28:592.

Holten K.

Bronchodilator effect and effect on blood gases after subcutaneous injection and inhalation of terbutaline.

Brit J Dis Chest 1974;68:111.

Huhti E.

Clinical comparison of terbutaline and isoprenaline administered by inhalation.

Ann Clin Res 1972;4:152.

Hultqvist C *et al.*

A double-blind comparison between a new multidose powder inhaler (Turbuhaler) and a metered dose inhaler in children with asthma.

Allergy 1989;44:467-470

Hultqvist C, Lindberg C, Nyberg L, Kjellman B, Wettset G.

Kinetics of terbutaline in asthmatic children.

Eur J Resp Dis 1984;65(Suppl. 134):195-203.

Kanarek DJ, *et al.*

The effect of oral terbutaline in asthma.

Acta Allergol 1972;27:302.

Kreukniet J.

Clinical comparison of two beta-receptor stimulants and one parasympatholytic drug in chronic obstructive lung disease.

Scand J Resp Dis 1971;52:137.

Legge JS, *et al.*

Comparison of two oral selective β_2 -adrenergic stimulant drugs in bronchial asthma.

Brit Med J 1971;1:637.

Linehan WD.

A clinical and spirometric trial of a new beta receptor stimulant drug, terbutaline in asthmatic patients.

Irish J Med Sci 1973;142:115.

Maranetra N, Pain MCF.
Action of Bricanyl (terbutaline) on ventilatory capacity in patients with asthma.
Med J Aust 1973;1:988.

Morse JLC, *et al.*
The effect of terbutaline in exercise-induced asthma.
Am Rev Resp Dis 1976;113:89.

Nilsson HT, *et al.*
Biliary excretion of ³H-terbutaline in man.
Biochemical Pharmacology 1973;22:3128.

Nilsson HT, *et al.*
The metabolism of terbutaline in man.
Xenobiotica 1972;2:363.

Pedersen S, Hansen OR, Fuglsang G.
Influence of inspiratory flow rate upon the effect of a Turbuhaler.
Arch Dis Child 1990;65:308-310

Roy JC, *et al.*
Comparaison des effets d'un nouveau sympathomimétique bêta-récepteur (terbutaline) avec l'orciprénaline.
L'Union Médicale du Canada. 1975;104:93.

Simonsson BG, *et al.*
Double-blind trial with increasing doses of salbutamol and terbutaline aerosols in patients with reversible airways obstruction.
Acta Med Scan 1972;192:371.

Warner JO, Chetcuit P.
Efficacy and acceptability of terbutaline sulfate Turbuhaler in children: In: A new concept in inhalation therapy. Proceedings of an international workshop on a new inhaler.
21-22 May 1987, London, UK, 1987;166-172