

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

Pr **SPIRIVA[®] RESPIMAT[®]**

Tiotropium (sous forme de bromure de tiotropium monohydraté)
Solution pour inhalation

2,5 mcg par actionnement

Bronchodilatateur
Antagoniste muscarinique à longue durée d'action (AMLA)

Cartouche SPIRIVA[®] RESPIMAT[®] à utiliser seulement avec l'inhalateur
SPIRIVA[®] RESPIMAT[®]

Boehringer Ingelheim (Canada) Ltée
5180, South Service Road
Burlington (Ontario) L7L 5H4

Date de révision :
7 mai 2019

Numéro de contrôle de la soumission : 224205

BICL #0269-10

Spiriva[®] et Respimat[®] sont des marques déposées de Boehringer Ingelheim International GmbH, utilisées sous licence.

Table des matières

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....	3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT	3
INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE.....	3
CONTRE-INDICATIONS	4
EFFETS INDÉSIRABLES	7
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	12
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....	13
SURDOSAGE.....	15
MODE D’ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	15
ENTREPOSAGE ET STABILITÉ	20
INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION	20
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	20
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....	22
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	22
ESSAIS CLINIQUES	23
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE	32
TOXICOLOGIE	33
RÉFÉRENCES	35
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS AUX CONSOMMATEURS	36

Pr **SPIRIVA® RESPIMAT®**

Bromure de tiotropium monohydraté

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme posologique et teneur	Ingrédients non médicinaux
Inhalation orale	Solution pour inhalation/2,5 mcg par actionnement	Chlorure de benzalkonium, édétate disodique, acide chlorhydrique et eau purifiée.

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

MPOC

SPIRIVA RESPIMAT (bromure de tiotropium monohydraté) est indiqué, à raison d'une prise par jour, pour le traitement bronchodilatateur d'entretien à long terme de l'obstruction des voies aériennes chez les patients atteints de maladie pulmonaire obstructive chronique (MPOC), y compris la bronchite chronique et l'emphysème, et pour la réduction de la fréquence des exacerbations.

ASTHME

SPIRIVA RESPIMAT est indiqué comme traitement bronchodilatateur d'entretien d'appoint chez les patients adultes souffrant d'asthme et présentant des symptômes malgré un traitement associant un corticostéroïde pour inhalation (équivalent à, mais non limité à ≥ 500 mcg de fluticasone par jour ou ≥ 800 mcg de budésonide par jour) et un bêta₂-agoniste de longue durée d'action, et ayant eu une exacerbation grave ou plus au cours des 12 derniers mois.

SPIRIVA RESPIMAT n'est **pas** indiqué comme traitement de secours pour atténuer les symptômes aigus de bronchospasme dans la MPOC ou l'asthme.

Personnes âgées (>65 ans) :

Les patients âgés peuvent utiliser SPIRIVA RESPIMAT à la dose recommandée.

Enfants (<18 ans) :

L'innocuité et l'efficacité de SPIRIVA RESPIMAT chez les patients âgés de moins de 18 ans n'ont pas été établies.

CONTRE-INDICATIONS

SPIRIVA RESPIMAT (bromure de tiotropium monohydraté) est contre-indiqué chez :

- les patients ayant des antécédents d'hypersensibilité au bromure de tiotropium, à l'atropine ou à ses dérivés (p. ex., l'ipratropium) ou à tout composant de ce produit (voir [FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT](#)).

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Généralités

Ne pas utiliser dans le cadre de soins aigus

SPIRIVA RESPIMAT (bromure de tiotropium monohydraté), en tant que bronchodilatateur d'entretien à prise unique quotidienne, ne devrait pas être utilisé pour le traitement initial de crises aiguës de bronchospasme ou pour atténuer des symptômes aigus. En cas de crise aiguë, on doit utiliser un médicament bêta₂-agoniste à courte durée d'action.

MPOC

Lorsqu'il entreprend un traitement par SPIRIVA RESPIMAT, le patient qui prenait régulièrement (p. ex., 4 fois par jour) un bronchodilatateur en inhalation à courte durée d'action devrait mettre fin à cette utilisation régulière.

Le médecin qui prescrit SPIRIVA RESPIMAT devrait veiller à ce que son patient ait également à sa disposition un bronchodilatateur pour inhalation à courte durée d'action (un bêta-agoniste à courte durée d'action) pour le traitement des symptômes soudains de MPOC qui pourraient se manifester malgré l'utilisation quotidienne de SPIRIVA RESPIMAT.

Par ailleurs, on ne doit pas amorcer un traitement par SPIRIVA RESPIMAT en présence d'une MPOC qui se détériore de façon marquée et rapide, situation pouvant mettre en jeu le pronostic vital. Si SPIRIVA RESPIMAT ne maîtrise plus les symptômes de bronchoconstriction, si le bêta₂-agoniste en inhalation à courte durée d'action perd de son efficacité ou si le patient doit inhaler son bronchodilatateur à courte durée d'action plus souvent que d'habitude, c'est peut-être que sa maladie s'aggrave. Le cas échéant, on doit immédiatement réévaluer le patient et son traitement contre la MPOC.

Une augmentation de la posologie quotidienne de SPIRIVA RESPIMAT au-delà de la dose recommandée ne convient pas dans cette situation.

Ne pas utiliser comme traitement de première intention de l'asthme

SPIRIVA RESPIMAT ne devrait pas être utilisé comme traitement de première intention ni en monothérapie pour l'asthme. Les patients asthmatiques doivent être avisés de continuer de prendre leur traitement actuel de façon habituelle (c.-à-d. un corticostéroïde pour inhalation et un

bêta-agoniste à longue durée d'action), après l'instauration de SPIRIVA RESPIMAT, même si leurs symptômes s'atténuent.

Utilisation excessive

SPIRIVA RESPIMAT ne devrait pas être pris plus d'une fois par jour ni à plus forte dose que recommandé. SPIRIVA RESPIMAT ne devrait pas être administré en association avec d'autres médicaments contenant un antagoniste muscarinique à courte ou à longue durée d'action (p. ex., ipratropium, tiotropium, glycopyrronium, aclidinium, umeclidinium) car cela pourrait causer un surdosage.

Effets sur la capacité de conduire un véhicule ou de faire fonctionner des machines

Les effets sur la capacité de conduire un véhicule ou de faire fonctionner des machines n'ont pas été étudiés. La survenue d'étourdissements ou de vision trouble peut affecter la capacité de conduire et d'opérer de la machinerie.

Effets anticholinergiques

Comme pour les autres anticholinergiques, SPIRIVA RESPIMAT devrait être utilisé avec précaution chez les patients atteints de glaucome à angle fermé ou présentant une rétention urinaire.

Aggravation du glaucome à angle fermé

SPIRIVA RESPIMAT devrait être utilisé avec précaution chez les patients atteints de glaucome à angle fermé. Les patients devraient être avisés d'éviter tout contact de la bruine avec les yeux. Ils doivent être avisés que cela peut causer ou aggraver un glaucome à angle fermé. Les prescripteurs et les patients devraient être attentifs aux signes et aux symptômes de glaucome à angle fermé (p. ex., douleur ou malaise oculaire, vision trouble, halos visuels ou images colorées associés à des yeux rouges causés par une congestion conjonctivale et un œdème cornéen). Les patients devraient être avisés de consulter un médecin immédiatement si l'un de ces signes ou de ces symptômes apparaît. Des gouttes myotiques seules ne sont pas considérées comme un traitement efficace.

Aggravation de la rétention urinaire

SPIRIVA RESPIMAT devrait être utilisé avec précaution chez les patients présentant une rétention urinaire. Les prescripteurs et les patients devraient être attentifs aux signes et aux symptômes d'hyperplasie de la prostate ou d'obstruction du col de la vessie (p. ex., difficulté à uriner, miction douloureuse). Indiquer aux patients de consulter un médecin immédiatement si l'un de ces signes ou symptômes apparaît.

Cardiovasculaires

Les effets cardiovasculaires, comme les arythmies cardiaques (p. ex., fibrillation auriculaire et tachycardie), peuvent être observés après l'administration d'antagonistes des récepteurs muscariniques (voir [EFFETS INDÉSIRABLES](#)).

Système immunitaire

Hypersensibilité

Des réactions d'hypersensibilité immédiates, dont l'urticaire, l'œdème de Quincke (y compris l'enflure des lèvres, de la langue ou de la gorge), l'éruption cutanée, le bronchospasme, l'anaphylaxie et les démangeaisons peuvent survenir après l'administration de SPIRIVA RESPIMAT. Si de telles réactions surviennent, le traitement par SPIRIVA RESPIMAT devrait être interrompu immédiatement et d'autres choix de traitement devraient être envisagés. Étant donné la structure chimique similaire de l'atropine et du tiotropium, les patients présentant des antécédents de réactions d'hypersensibilité à l'atropine ou à ses dérivés devraient être surveillés de près pour déceler l'apparition de réactions d'hypersensibilité similaires avec SPIRIVA RESPIMAT.

Ophthalmologique

Aggravation du glaucome à angle fermé (voir [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#), [Effets anticholinergiques](#)).

Rénal

Comme c'est le cas avec tous les médicaments excrétés principalement par voie rénale, SPIRIVA RESPIMAT devrait être utilisé uniquement si les bienfaits prévus l'emportent sur les risques possibles chez les patients atteints d'insuffisance rénale modérée à grave (clairance de la créatinine ≤ 50 mL/min). Ces patients devraient être surveillés étroitement pour déceler l'apparition d'effets indésirables éventuels.

Aggravation de la rétention urinaire (voir [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#), [Effets anticholinergiques](#)).

Respiratoires

Chlorure de benzalkonium

Ce médicament contient 0,0011 mg de chlorure de benzalkonium dans chaque actionnement.

Le chlorure de benzalkonium peut causer une respiration sifflante et des difficultés respiratoires. Les patients atteints d'asthme courent un risque accru de présenter ces manifestations indésirables.

Bronchospasme paradoxal

Les médicaments administrés par inhalation peuvent causer un bronchospasme. Le cas échéant, le traitement par SPIRIVA RESPIMAT devrait être interrompu immédiatement.

Populations particulières

Femmes enceintes : Il existe peu de données sur l'administration de tiotropium chez la femme enceinte. Les études pré-cliniques n'indiquent pas d'effets néfastes directs ni indirects sur le plan de la toxicité pour la reproduction (voir [TOXICOLOGIE](#)). Étant donné que les études sur la reproduction animale ne reflètent pas toujours la réponse chez les humains, SPIRIVA RESPIMAT ne devrait être utilisé durant la grossesse que si les bienfaits l'emportent sur les risques possibles pour l'enfant à naître.

Travail et accouchement : L'innocuité et l'efficacité de SPIRIVA RESPIMAT n'ont pas été examinées durant le travail et l'accouchement.

Allaitement : Il n'y a pas de données cliniques sur l'effet du tiotropium chez les femmes qui allaitent. Des études sur des rongeurs allaitants ont démontré que de petites quantités de tiotropium étaient excrétées dans le lait. SPIRIVA RESPIMAT ne devrait donc pas être utilisé par les mères qui allaitent sauf si les bienfaits prévus l'emportent sur les risques possibles pour le nourrisson.

Enfants (<18 ans) : L'innocuité et l'efficacité de SPIRIVA RESPIMAT chez les patients âgés de moins de 18 ans n'ont pas été établies.

EFFETS INDÉSIRABLES

Aperçu des effets indésirables du médicament

Les effets indésirables associés à SPIRIVA RESPIMAT sont semblables à ceux qui sont associés aux autres bronchodilatateurs anticholinergiques et pourraient comprendre des effets cardiovasculaires (arythmies auriculaires et tachycardie), des troubles de la vision (p. ex., vision trouble), la dysurie, la rétention urinaire, des troubles gastro-intestinaux (p. ex., constipation et sécheresse de la bouche), la toux et des réactions d'hypersensibilité immédiates.

Bon nombre des effets indésirables mentionnés peuvent être attribués aux propriétés anticholinergiques du bromure de tiotropium.

Effets indésirables du médicament signalés au cours des essais cliniques

Puisque les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières, les taux des effets indésirables qui y sont observés peuvent ne pas refléter les taux observés en pratique et ne devraient pas être comparés aux taux observés dans le cadre des essais cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables d'un médicament qui sont tirés d'essais cliniques s'avèrent utiles pour la détermination des effets indésirables liés aux médicaments et pour l'estimation de leur fréquence.

MPOC

Dans le cadre d'études cliniques contrôlées, les effets indésirables les plus fréquents (incidence >3 % dans le cadre des essais contrôlés par placebo avec une durée du traitement variant entre 4 et 48 semaines) étaient la pharyngite, la toux, la sécheresse de la bouche et la sinusite, qui étaient habituellement de nature légère.

La base d'études cliniques pour la MPOC comprend 3 282 patients traités par SPIRIVA RESPIMAT dans le cadre de 7 essais cliniques contrôlés par placebo dont les périodes de traitement s'échelonnent de 4 à 48 semaines, pour une exposition totale de 2 440 années-personnes. Les patients atteints d'une maladie cardiaque grave et instable, de glaucome à angle fermé, d'hyperplasie de la prostate ou d'une obstruction du col de la vessie étaient exclus de ces études.

Le **Tableau 1** fait état de tous les effets indésirables fréquents survenus à une fréquence ≥ 1 % dans le groupe de traitement SPIRIVA RESPIMAT, et plus fréquemment avec SPIRIVA RESPIMAT qu'avec le placebo.

Tableau 1 : Fréquence (% de patients) d'effets indésirables survenus dans le cadre de sept essais cliniques portant sur la MPOC dont les périodes de traitement s'échelonnaient de 4 à 48 semaines

Système fonctionnel (manifestation)	SPIRIVA RESPIMAT [n=3 282]	Placebo [n=3 283]
Troubles cardiaques		
Palpitations	1,2	0,9
Troubles gastro-intestinaux		
Sécheresse buccale	4,1	1,6
Reflux gastro-œsophagien	2,0	1,6
Constipation	1,7	1,5
Candidose oropharyngée	1,3	1,2
Troubles de l'appareil respiratoire (supérieur)		
Pharyngite	11,5	10,1
Toux	5,8	5,5
Sinusite	3,1	2,7
Dysphonie	1,2	0,7
Troubles du système nerveux		
Étourdissements	2,4	1,9
Troubles de la peau et du tissu sous-cutané		
Éruption cutanée	1,8	1,3
Prurit	1,0	0,6
Troubles rénaux et urinaires		
Infection des voies urinaires	1,9	1,8

Effets indésirables moins fréquents (<1%) signalés au cours des essais cliniques

De plus, les effets indésirables observés dans le cadre des essais cliniques à une fréquence <1 % et à une fréquence plus élevée avec SPIRIVA RESPIMAT qu'avec le placebo étaient :

Troubles gastro-intestinaux : dysphagie, gingivite, occlusion intestinale, y compris iléus paralytique

Troubles musculosquelettiques et du tissu conjonctif : enflure des articulations

Troubles rénaux et urinaires : dysurie, rétention urinaire

Troubles respiratoires : épistaxis, laryngite

Troubles de la peau et du système immunitaire : œdème de Quincke, sécheresse de la peau et ulcère cutané

Essai portant sur la mortalité à long terme contrôlé par témoin actif

Dans la section suivante, des renseignements sur la mortalité cardiovasculaire et globale sont présentés à partir de données issues d'essais contrôlés par placebo portant sur les deux présentations de tiotropium – SPIRIVA RESPIMAT et SPIRIVA HANDIHALER – ainsi que de la vaste étude à long terme TIOSPIR menée en vue de comparer les deux présentations. Les renseignements fournis ci-dessous ne sont destinés qu'à en illustrer le contexte. La mortalité n'est pas un effet indésirable de SPIRIVA RESPIMAT.

Dans le cadre d'une analyse rétrospective des données regroupées provenant d'essais cliniques contrôlés par placebo portant sur SPIRIVA RESPIMAT avec un suivi du statut vital (mortalité), comprenant trois essais de 48 semaines et un essai contrôlé par placebo de 24 semaines, 68 décès (fréquence de 2,64 décès par 100 patients-années) ont été observés dans le groupe de traitement SPIRIVA RESPIMAT comparativement à 51 décès (fréquence de 1,98 décès par 100 années-patient) avec le placebo. L'exposition au traitement par SPIRIVA RESPIMAT était de 2 395 patients-années. Un essai clinique multicentrique, à double insu, contrôlé par placebo, à répartition aléatoire de 4 ans portant sur l'inhalation de la poudre de bromure de tiotropium (SPIRIVA HANDIHALER, l'étude UPLIFT[®]) mené auprès de 5 992 patients atteints de MPOC a montré que les décès observés avec SPIRIVA HANDIHALER (430 décès, fréquence de 3,94 décès par 100 patients-années) étaient aussi fréquents que dans les groupes traités par placebo (491 décès, fréquence de 4,52 décès par 100 patients-années). L'exposition au traitement par SPIRIVA HANDIHALER était de 9 222 patients-années.

En vue de clarifier la question des différences de manifestations mortelles, un essai à long terme à double insu, à double placebo, à répartition aléatoire et contrôlé par témoin actif avec une période d'observation de jusqu'à 3 ans (l'étude TIOSPIR[®]) a été mené en vue d'évaluer le risque de mortalité toutes causes confondues et les effets sur les exacerbations associées à l'administration de SPIRIVA RESPIMAT comparativement à SPIRIVA HANDIHALER. Cet essai avait pour objectif d'écarter la présence d'un risque de mortalité relative excédentaire de 25 % pour SPIRIVA RESPIMAT par rapport à SPIRIVA HANDIHALER. Les paramètres d'évaluation principaux étaient la mortalité toutes causes confondues et le temps écoulé avant la

première exacerbation de MPOC. L'essai comprenait aussi une sous-étude de fonction pulmonaire dans le cadre de laquelle le VEMS minimal était mesuré toutes les 24 semaines pendant 120 semaines (461 patients recevaient SPIRIVA RESPIMAT, 445 patients recevaient SPIRIVA HANDIHALER).

Dans le cadre de cet essai, 5 711 patients recevaient SPIRIVA RESPIMAT et 5 694 patients recevaient SPIRIVA HANDIHALER. Les expositions au traitement étaient de 11 343 et de 11 337 patients-années, respectivement. Le statut vital (mortalité) a été suivi chez tous les patients à la fin de l'essai. Au début de l'étude, les caractéristiques des patients étaient équilibrées entre les deux groupes de traitement. L'âge moyen était de 65 ans et environ 70 % des patients étaient de sexe masculin. Dans l'ensemble, 82 % des patients étaient de race blanche, 14 % étaient asiatiques et 2 % étaient noirs. Le VEMS moyen après bronchodilatation était de 1,34 L et le rapport VEMS/CVF moyen de 50 %. La majorité des patients présentaient un stade II ou III de GOLD (48 et 40 %, respectivement). Le statut vital a été confirmé chez 99,7 % des patients. La médiane de l'exposition au traitement était de 835 jours dans les deux groupes de traitement. La mortalité toutes causes confondues était similaire durant les études portant sur SPIRIVA RESPIMAT (423 événements, TI = 3,22) et SPIRIVA HANDIHALER (439 événements, TI = 3,36; RRI = 0,96 [IC à 95 % : 0,84 à 1,09]).

Les résultats de l'essai ont montré que l'innocuité de SPIRIVA RESPIMAT était semblable comparativement à celle de SPIRIVA HANDIHALER. Les causes de décès étaient statuées à l'aveugle par un comité indépendant. Les décès cardiovasculaires étaient les suivants : mort cardiaque, mort subite cardiaque et mort subite ainsi que des manifestations mortelles causées par un trouble cardiaque ou vasculaire ou par un AVC. Au total, 113 patients (2 %) traités par SPIRIVA RESPIMAT sont décédés d'une cause cardiovasculaire comparativement à 101 (2 %) patients traités par SPIRIVA HANDIHALER. Parmi les décès de causes cardiovasculaires, 11 (0,2 %) et 3 (0,1 %) décès ont été le fait d'un infarctus du myocarde dans les groupes SPIRIVA RESPIMAT et SPIRIVA HANDIHALER, respectivement. Pour l'ensemble des morts cardiaques, des morts subites cardiaques et des morts subites, 69 (1,2 %) et 68 (1,2 %) décès sont survenus dans les groupes SPIRIVA RESPIMAT et SPIRIVA HANDIHALER, respectivement.

Analyse de sous-groupes

Dans le cadre de l'analyse des données regroupées provenant d'essais cliniques contrôlés par placebo portant sur SPIRIVA RESPIMAT avec un suivi complet du statut vital, 405 patients sous SPIRIVA RESPIMAT et 321 patients traités par placebo présentaient une arythmie cardiaque au début de l'étude. Dans ce sous-groupe, la mortalité toutes causes confondues était plus élevée au cours de l'étude dans le groupe SPIRIVA RESPIMAT (21 manifestations, 5,2 %) que dans le groupe placebo (5 manifestations, 1,6 %). Dans le cadre de l'analyse d'essais cliniques contrôlés par placebo portant sur SPIRIVA HANDIHALER de 4 ans avec un suivi complet du statut vital, 211 patients sous SPIRIVA HANDIHALER et 196 patients traités par placebo présentaient une arythmie cardiaque au début de l'étude. La mortalité toutes causes confondues était similaire au cours de l'étude avec SPIRIVA HANDIHALER (43 manifestations, 20,4 %) et avec le placebo (50 manifestations, 25,5 %). Au total, 614 patients sous SPIRIVA RESPIMAT et 607 patients sous SPIRIVA HANDIHALER présentaient une arythmie cardiaque au début de l'étude TIOSPIR. Dans ce sous-groupe, la mortalité toutes

causes confondues était similaire au cours de l'étude avec SPIRIVA RESPIMAT (65 manifestations, 10,6 %) et avec SPIRIVA HANDIHALER (78 manifestations, 12,9 %).

Asthme

Dans le cadre d'études cliniques contrôlées, les manifestations indésirables les plus fréquentes (incidence de >2 % dans les études contrôlées par placebo avec une durée du traitement variant entre 12 semaines et 1 an) étaient la toux et la sinusite, qui étaient habituellement de nature légère.

La base de données d'études cliniques pour l'asthme incluait 1 256 patients ayant reçu SPIRIVA RESPIMAT dans le cadre de six études cliniques contrôlées par placebo, avec des périodes de traitement variant entre 12 semaines et un an, pour un total de 705 personnes-années d'exposition.

Le Tableau 2 énumère toutes les manifestations indésirables fréquentes observées à une incidence de ≥ 1 % dans le groupe de traitement SPIRIVA RESPIMAT, et à un taux d'incidence plus élevé avec SPIRIVA RESPIMAT qu'avec le placebo.

Tableau 2 : Incidence (% des patients) des manifestations indésirables observées dans le cadre de 6 essais cliniques sur l'asthme avec une durée du traitement variant entre 12 semaines et un an

Système fonctionnel (manifestation)	SPIRIVA RESPIMAT [n=1 256]	Placebo [n=1 260]
Troubles gastro-intestinaux		
Candidose oropharyngée	1,8	0,9
Sécheresse de la bouche	1,5	0,6
Reflux gastro-œsophagien	1,4	1,0
Troubles de l'appareil respiratoire (supérieur)		
Sinusite	3,3	3,3
Toux	2,1	1,7
Dysphonie	1,5	0,9
Troubles de la peau et du tissu sous-cutané		
Éruption cutanée	1,7	0,9

Manifestations indésirables du médicament observées moins couramment dans les études cliniques (<1 %)

Les manifestations indésirables observées durant des études cliniques à une incidence de moins de 1 % et à un taux d'incidence plus élevé avec SPIRIVA RESPIMAT qu'avec le placebo comprenaient :

Troubles cardiaques : fibrillation auriculaire, tachycardie supraventriculaire

Troubles oculaires : vision trouble

Troubles gastro-intestinaux : gingivite

Troubles musculosquelettiques et des tissus conjonctifs : enflure des articulations

Troubles du système nerveux : étourdissement

Troubles respiratoires : épistaxis, laryngite

Troubles cutanés et du système immunitaire : sécheresse de la peau

Effets indésirables signalés après la commercialisation du produit

En plus des effets indésirables observés pendant les essais cliniques portant sur SPIRIVA RESPIMAT, les effets indésirables suivants ont été signalés au cours de l'administration de SPIRIVA RESPIMAT et de SPIRIVA HANDIHALER à l'échelle mondiale :

Troubles oculaires : glaucome, augmentation de la pression intraoculaire

Troubles cardiaques : tachycardie

Troubles gastro-intestinaux : glossite, stomatite

Troubles du métabolisme et nutritionnels : déshydratation

Troubles du système nerveux : insomnie

Troubles respiratoires : bronchospasme

Troubles cutanés et du système immunitaire : hypersensibilité (y compris les réactions immédiates), urticaire

Étant donné que ces réactions sont signalées volontairement par un nombre indéterminé de patients, il n'est pas possible d'estimer leur fréquence ni d'établir un lien de causalité avec le médicament.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Interactions médicament-médicament

Le tiotropium est principalement excrété par voie rénale (approximativement 74 % de la dose administrée par voie intraveineuse). La clairance du reste de la dose se fait principalement par voie non enzymatique et, pour une part mineure (<20 % de la dose administrée par voie intraveineuse), par un métabolisme déterminé par CYP2D6 et CYP3A4 (voir [MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE](#), [Métabolisme](#)). Le tiotropium n'inhibe pas les cytochromes P450 1A1, 1A2, 2B6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1, 3A4, et ce, même à des concentrations sus-thérapeutiques; par conséquent, les interactions métaboliques avec le tiotropium

significatives sur le plan clinique sont peu probables.

Bien qu'aucune étude officielle sur les interactions médicamenteuses n'ait été effectuée, le bromure de tiotropium a été utilisé dans le traitement de la MPOC et de l'asthme en association avec d'autres médicaments, y compris des bronchodilatateurs sympathomimétiques, des méthylxanthines, et des stéroïdes oraux et pour inhalation, des antihistaminiques, des mucolytiques, des modificateurs des leucotriènes, des cromones et des traitements anti-IgE, et ce, sans que des réactions médicamenteuses indésirables n'aient été observées.

Anticholinergiques

L'administration à long terme de bromure de tiotropium en association avec d'autres médicaments à base d'anticholinergiques n'a pas fait l'objet d'études. Une interaction additive est possible à l'utilisation concomitante avec des médicaments anticholinergiques. Par conséquent, il faut éviter l'administration concomitante de SPIRIVA RESPIMAT avec d'autres médicaments à base d'anticholinergiques étant donné que les effets indésirables associés aux anticholinergiques pourraient être intensifiés.

Interactions médicament-mode de vie

Effets sur la capacité de conduire un véhicule ou de faire fonctionner des machines

Les effets sur la capacité de conduire un véhicule ou de faire fonctionner des machines n'ont pas été étudiés. La survenue d'étourdissements ou de vision trouble peut affecter la capacité de conduire et d'opérer de la machinerie.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Considérations posologiques

- Les patients âgés, les patients atteints d'insuffisance hépatique et les patients atteints d'insuffisance rénale peuvent prendre SPIRIVA RESPIMAT à la dose recommandée. Toutefois, comme c'est le cas pour tous les médicaments excrétés principalement par voie rénale, l'administration de SPIRIVA RESPIMAT devrait être surveillée étroitement chez les patients atteints d'une insuffisance rénale modérée à grave.
- L'innocuité et l'efficacité de SPIRIVA RESPIMAT n'ont pas été établies chez les enfants.

Considérations générales pour la MPOC

Des conseils du médecin sur l'arrêt tabagique devraient représenter la première étape du traitement de fumeurs atteints de MPOC, peu importe la présentation clinique, c.-à-d. bronchite chronique (avec ou sans restriction du débit de l'air) ou emphysème. L'arrêt tabagique est associé à des bienfaits symptomatiques considérables et présente un avantage prouvé en termes

de survie.

Considérations générales pour l'asthme

Utiliser SPIRIVA RESPIMAT comme traitement bronchodilatateur d'entretien d'appoint chez les patients adultes souffrant d'asthme et présentant des symptômes persistants malgré la prise d'un traitement d'association avec un corticostéroïde pour inhalation (équivalent à, mais non limité à ≥ 500 mcg de fluticasone par jour ou ≥ 800 mcg de budésonide par jour) et un bêta₂-agoniste à longue durée d'action.

La nécessité de poursuivre le traitement devrait être périodiquement réévaluée en fonction de la gravité de l'atteinte du patient et de la prise en charge de son asthme.

Dose recommandée

La dose recommandée de SPIRIVA RESPIMAT (bromure de tiotropium monohydraté) est de 2 inhalations de 2,5 microgrammes une fois par jour par l'inhalateur RESPIMAT, et ce, chaque jour à la même heure.

Aucun dispositif d'espacement n'est nécessaire.

Asthme

SPIRIVA RESPIMAT doit être pris avec un corticostéroïde pour inhalation et un bêta-agoniste à longue durée d'action.

Dans le traitement de l'asthme, le bienfait complet sera ressenti après la prise de plusieurs doses.

Omission de dose

Les patients doivent être avisés que s'ils oublient de prendre une dose (2 inhalations), ils doivent prendre la dose oubliée aussitôt qu'ils s'en aperçoivent. Il ne faut pas prendre plus d'une dose (2 inhalations) de SPIRIVA RESPIMAT par 24 heures.

Administration

SPIRIVA RESPIMAT devrait être administré une fois par jour, chaque jour à la même heure, par inhalation au moyen du dispositif d'inhalation RESPIMAT.

Afin d'assurer l'administration adéquate de SPIRIVA RESPIMAT, le médecin ou un autre professionnel de la santé qualifié devrait montrer au patient comment utiliser le dispositif d'inhalation RESPIMAT (voir [PARTIE III : RENSEIGNEMENTS AUX CONSOMMATEURS](#)).

Les cartouches SPIRIVA RESPIMAT doivent seulement être utilisées avec l'inhalateur SPIRIVA RESPIMAT.

SURDOSAGE

À dose élevée, le bromure de tiotropium peut causer des signes et des symptômes d'effets anticholinergiques exagérés, comme la constipation, des troubles mictionnels ou une augmentation de la pression intraoculaire qui cause de la douleur, des troubles de la vision ou un rougeoiement des yeux.

Aucun effet indésirable, hormis la sécheresse de la bouche ou de la gorge et un assèchement des muqueuses nasales à une fréquence proportionnelle à la dose (10 à 40 mcg par jour), n'était observé à la suite de l'administration d'une solution de tiotropium en inhalation à jusqu'à 40 mcg pendant 14 jours chez des sujets en bonne santé – à l'exception d'une réduction prononcée du flux de salive à partir du septième jour d'administration.

En cas de signes de toxicité anticholinergique grave, il est recommandé de surveiller attentivement les signes vitaux et d'instaurer un traitement approprié.

En cas de surdosage médicamenteux soupçonné, il faut communiquer avec le centre antipoison régional.

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

Le tiotropium est un antagoniste des récepteurs muscariniques à longue durée d'action, aussi caractérisé d'anticholinergique. L'affinité de l'agent est similaire pour les sous-types des récepteurs muscariniques M1 à M5. Dans les poumons, l'inhibition des récepteurs M3 au niveau du muscle lisse entraîne la relaxation des voies aériennes. La nature compétitive et réversible de l'antagonisme a été décrite pour des récepteurs d'origine humaine et animale et dans des préparations d'organes isolés. Le bromure de tiotropium est une molécule d'ammonium quaternaire dont la durée d'action est suffisante pour offrir une protection bronchique de 24 heures au moyen d'une inhalation unique quotidienne.

La durée d'action prolongée du tiotropium semble être liée à sa cinétique de dissociation lente avec les récepteurs muscariniques de sous-type M3. La dissociation d'avec les récepteurs M2 dont la plus grande rapidité qu'avec les récepteurs M3 est apparente dans le cadre d'études *in vitro*, a fait ressortir (par contrôle cinétique) la sélectivité pour le sous-type de récepteurs M3 plutôt que M2. En sa qualité d'anticholinergique N-quaternaire, le tiotropium présente une sélectivité bronchique lorsqu'il est administré par inhalation dans les poumons. Les études pharmacologiques *in vitro* et *in vivo* ont permis de décrire le tiotropium comme un puissant bronchodilatateur à longue durée d'action pour lequel convient un schéma posologique à administration unique quotidienne.

Pharmacodynamie

Principaux effets pharmacodynamiques

Le principal effet pharmacodynamique chez les sujets atteints de MPOC est la bronchodilatation suivant l'inhalation de tiotropium, qui est principalement un effet spécifique au site plutôt qu'un effet systémique. L'administration unquotidienne de bromure de tiotropium à des sujets atteints de MPOC a permis d'obtenir une amélioration significative de la fonction pulmonaire (volume expiratoire maximum en une seconde, VEMS; capacité vitale forcée, CVF) dans les 30 minutes suivant l'administration de la première dose; cette amélioration s'est maintenue pendant 24 heures. L'état d'équilibre pharmacodynamique a été atteint après une semaine, et la majeure partie de la bronchodilatation a été observée après le troisième jour. L'inhalation répétée de SPIRIVA RESPIMAT n'a entraîné aucune tolérance aux effets bronchodilatateurs du médicament. Les effets bronchodilatateurs sont graduellement retournés au niveau initial après l'arrêt du traitement, et ce, sans indice d'effet rebond.

Effets pharmacodynamiques secondaires

Électrophysiologie cardiaque :

Dans le cadre d'un essai multicentrique à double insu et à répartition aléatoire portant sur la poudre sèche de tiotropium en inhalation administrée à 198 patients atteints de MPOC, le nombre de sujets chez qui on a observé une variation de la durée de l'intervalle QT corrigé de 30 à 60 ms par rapport aux valeurs initiales était plus important dans le groupe tiotropium qu'avec le placebo. Cette différence était manifeste tant avec la correction de l'intervalle QT de Bazett pour la fréquence cardiaque (QTcB – 20 [20 %] patients vs 12 (12 %) patients] qu'avec la correction de Fredericia (QTcF – 16 [16 %] patients vs 1 [1 %] patient). Aucun patient des deux groupes n'a présenté d'intervalle QTcB ou QTcF > 500 ms. Les autres essais cliniques portant sur le tiotropium n'ont détecté aucun effet du médicament sur l'intervalle QTc.

L'effet de la poudre sèche de tiotropium en inhalation sur l'intervalle QT a aussi été évalué dans le cadre d'une étude croisée, contrôlée par placebo et par témoin actif et à répartition aléatoire menée auprès de 53 volontaires sains. Les sujets ont reçu la poudre de tiotropium en inhalation à 18 ou à 54 mcg (3 fois la dose recommandée), ou un placebo, et ce, pendant 12 jours. Les électrocardiogrammes ont été évalués au début de l'étude ainsi que tout au long de la période suivant l'administration de la première et de la dernière dose du médicament à l'étude. Comparativement au placebo, la variation maximale moyenne par rapport au début de l'étude de la durée de l'intervalle QTc spécifique à l'étude était de 3,2 et de 0,8 ms pour la poudre de tiotropium en inhalation administrée à 18 et à 54 mcg, respectivement. L'apparition *de novo* d'un intervalle QTc >500 ms ou des variations de la durée de l'intervalle QTc \geq 60 ms par rapport au début de l'étude n'ont été observées chez aucun sujet.

Pharmacocinétique

Le bromure de tiotropium est un composé d'ammonium quaternaire non chiral et modérément soluble dans l'eau. Le produit est offert en solution pour inhalation administrée par l'inhalateur RESPIMAT sous forme de bruine pour inhalation. Environ 40 % de la dose indiquée libérée par

l'inhalateur RESPIMAT se dépose dans les poumons, l'organe cible, et le restant se dépose dans le tractus gastro-intestinal. Certaines des données de pharmacocinétique décrites ci-dessous ont été obtenues avec des doses plus élevées que ce qui est recommandé pour le traitement.

Tableau 3 : Sommaire des paramètres pharmacocinétiques du tiotropium après l'inhalation de 5 mcg au moyen de SPIRIVA RESPIMAT à l'état d'équilibre chez des patients atteints de MPOC

$C_{max,ss}^1$ [pg/mL]	$t_{1/2,ss}^2$ [h]	$ASC_{0-6,ss}^1$ [pg·h/mL]	Clairance ³ [mL/min]	Volume de distribution ³ [L/kg]
10,5 (66,4)	27 - 45	22,1 (47,8)	880 (22,1)	32,0 (32,1)

¹ = Moyenne géométrique (gCV %) obtenue chez des patients atteints de MPOC traités une fois par jour pendant 4 semaines par 5 mcg de tiotropium inhalé au moyen de Respimat®

² = Moyenne géométrique de la demi-vie efficace obtenue chez des patients atteints de MPOC traités une fois par jour pendant 14 jours par 18 mcg de tiotropium inhalé au moyen de HandiHaler®

³ = Volontaires sains ayant reçu une dose unique de 14,4 mcg par perfusion intraveineuse

Tableau 4 : Sommaire des paramètres pharmacocinétiques du tiotropium après l'inhalation de 5 mcg au moyen de SPIRIVA RESPIMAT à l'état d'équilibre chez des patients atteints d'asthme

$C_{max,ss}^1$ [pg/mL]	$t_{1/2,ss}^2$ [h]	$ASC_{0-6,ss}^1$ [pg·h/mL]	$ASC_{0-24,ss}^1$ [pg·h/mL]
5,15 (65,1)	34	16,5 (46,9)	56,0 (40,0)

¹ = Moyenne géométrique (gCV %) obtenue chez des patients atteints d'asthme traités une fois par jour pendant 4 semaines par 5 mcg de tiotropium inhalé au moyen de RESPIMAT®

² = Moyenne géométrique de la demi-vie efficace obtenue chez des patients atteints d'asthme traités une fois par jour pendant 4 semaines par 5 mcg de tiotropium inhalé au moyen de RESPIMAT®

Absorption :

Les données d'excrétion urinaire semblent indiquer qu'à la suite de l'inhalation par de jeunes volontaires sains, environ 33 % de la dose passe dans la circulation générale. Les solutions de tiotropium administrées par voie orale ont une biodisponibilité absolue de 2 à 3 %. On ne s'attend pas à ce que les aliments aient une influence sur l'absorption de tiotropium. Les concentrations plasmatiques maximales de tiotropium ont été observées de 5 à 7 minutes après l'inhalation. À l'état d'équilibre, des concentrations plasmatiques maximales de tiotropium atteignant 10,5 pg/mL ont été mesurées chez des patients atteints de MPOC pour diminuer rapidement selon un mode multicompartmental. Les concentrations plasmatiques minimales à l'état d'équilibre étaient de 1,60 pg/mL; elles étaient atteintes au jour 7, et ce, sans accumulation par la suite.

Chez les patients atteints d'asthme, une concentration plasmatique maximale du tiotropium à l'état d'équilibre de 5,15 pg/mL a été atteinte 5 minutes après l'administration d'une dose de 5 mcg.

Distribution :

Au total, 72 % du médicament se lie aux protéines plasmatiques, avec un volume de distribution de 32 L/kg. Les concentrations locales dans le poumon sont inconnues, mais le mode d'administration laisse penser que l'on y obtient des concentrations nettement plus élevées. Des

études chez des rats ont montré que le tiotropium ne traverse pas la barrière hématoencéphalique de façon notable.

Métabolisme :

Le degré de biotransformation est faible, ce qui est évident en constatant qu'environ 74 % du médicament est excrété par voie urinaire sous forme inchangée après l'administration d'une dose intraveineuse à de jeunes volontaires sains. Le tiotropium, un ester, est scindé de manière non enzymatique en dérivé alcool (N-méthylscopine) et un dérivé acide (acide dithiényl glycolique), mais aucune de ces deux substances ne se lie aux récepteurs muscariniques.

Des expériences *in vitro* réalisées avec des microsomes de foie humain et des hépatocytes humains laissent penser qu'une certaine proportion du médicament (<20 % de la dose administrée par voie intraveineuse) est métabolisée par la voie d'une oxydation dépendante du cytochrome P450 et subséquemment conjuguée avec le glutathion en divers métabolites de la phase II. La voie enzymatique peut être inhibée par des inhibiteurs du CYP450 2D6 (et 3A4), la quinidine, le kétoconazole et le gestodène. Par conséquent, le CYP450 2D6 et le CYP450 3A4 font partie de la voie métabolique responsable de l'élimination d'une plus faible proportion de la dose. Cependant, le bromure de tiotropium n'inhibe pas le cytochrome P450 1A1, 1A2, 2B6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1, 3A4 dans les microsomes de foie humain, et ce, même à des concentrations sus-thérapeutiques.

Excrétion :

La demi-vie efficace du tiotropium se situe entre 27 et 45 h après son inhalation par des patients atteints de MPOC.

Chez les patients atteints d'asthme, la demi-vie efficace du tiotropium après l'inhalation est d'environ 34 heures.

Administré par voie intraveineuse à de jeunes volontaires sains, le bromure de tiotropium est principalement excrété inchangé dans l'urine (74 %), avec une clairance totale de 880 mL/min.

Après 21 jours d'inhalation unquotidienne de la solution par des patients atteints de MPOC, l'excrétion urinaire sur 24 heures est de 18,6 % (0,93 mcg) de la dose, le reste demeurant principalement non absorbé dans le tube digestif pour être éliminé dans les fèces.

Chez les patients atteints d'asthme, 11,9 % (0,60 mcg) de la dose est excrétée sous forme inchangée dans l'urine durant 24 heures après la dose à l'état d'équilibre.

La clairance rénale du tiotropium dépasse celle de la créatinine, ce qui indique que le médicament est sécrété dans l'urine. À la suite de l'inhalation unquotidienne prolongée par des patients, l'équilibre pharmacocinétique était atteint au jour 7, et ce, sans accumulation par la suite.

Proportionnalité de la dose : peu importe la préparation et l'indication, le tiotropium démontre des propriétés pharmacocinétiques proportionnelles à la dose.

Populations et états pathologiques particuliers

Personnes âgées : Comme on peut s'y attendre de tous les médicaments excrétés principalement par les reins, le vieillissement était associé à une diminution de la clairance rénale du tiotropium de 347 mL/min chez les patients atteints de MPOC âgés de moins de 65 ans à 275 mL/min chez les patients atteints de MPOC âgés de 65 ans et plus. Cette diminution ne causait pas d'augmentation correspondante des valeurs d' $ASC_{0-6,ss}$ ni de $C_{max,ss}$. De plus, l'exposition au tiotropium ne variait pas en fonction de l'âge chez les patients asthmatiques.

Enfants : La pharmacocinétique chez les enfants n'a pas été évaluée puisque les études portant sur le tiotropium se limitent présentement au traitement de l'asthme chez les adultes.

Sexe : D'après l'analyse groupée des données de pharmacocinétique, l'exposition au tiotropium ne variait pas en fonction du sexe.

Insuffisance hépatique : Les effets de l'insuffisance hépatique sur la pharmacocinétique du tiotropium n'ont pas été étudiés. Cependant, on ne s'attend pas à ce que l'insuffisance hépatique ait une quelconque influence cliniquement significative sur la pharmacocinétique du tiotropium, puisque le tiotropium est principalement éliminé par les reins et par rupture non enzymatique de la liaison ester pour former des substances qui ne se lient pas aux récepteurs muscariniques.

MPOC

Insuffisance rénale : L'inhalation unique quotidienne de tiotropium jusqu'à l'état d'équilibre chez des patients atteints de MPOC présentant une insuffisance rénale légère (clairance de la créatinine de 60 à 90 mL/min) était associée à des valeurs d' $ASC_{0-6,ss}$ et de $C_{max,ss}$ légèrement plus élevées qu'en absence d'insuffisance rénale : de 6 à 23 % et de 6 à 17 % plus élevées, respectivement. L'insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine de 30 à 60 mL/min) était associée à des valeurs d' $ASC_{0-6,ss}$ et $C_{max,ss}$ modérément plus élevées qu'avec une fonction rénale normale (clairance de la créatinine > 90 mL/min) chez des patients atteints de MPOC : de 54 à 57 % et de 15 à 31 % plus élevées, respectivement. Chez les patients présentant une insuffisance rénale grave (clairance de la créatinine < 30 mL/min), l'administration d'une dose intraveineuse unique de bromure de tiotropium était associée à une augmentation d'environ 94 % de l' ASC_{0-4} et 52 % de la C_{max} comparativement aux patients dont la fonction rénale était normale.

Asthme

Insuffisance rénale : L'inhalation unique quotidienne du tiotropium à l'état d'équilibre chez des patients asthmatiques présentant une insuffisance rénale légère (clairance de la créatinine de 60 à 90 mL/min) était associée à des valeurs légèrement plus élevées de l' $ASC_{0-6,ss}$ (13 % plus élevées) mais à des valeurs semblables de la $C_{max,ss}$ (4 % plus élevées) comparativement aux patients dont la fonction rénale était normale. Une insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine de 30 à 60 mL/min) a été associée à des valeurs modérément plus élevées de l' $ASC_{0-6,ss}$.

$c_{6,ss}$ (59 % plus élevées) et de la $C_{max,ss}$ (76 % plus élevées) comparativement aux patients asthmatiques dont la fonction rénale était normale (clairance de la créatinine >90 mL/min).

ENTREPOSAGE ET STABILITÉ

Conserver entre 15 et 30 °C. Ne pas congeler.

INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Avant la première utilisation, la cartouche SPIRIVA RESPIMAT est insérée dans l'inhalateur SPIRIVA RESPIMAT et l'unité est amorcée.

Lors de la première utilisation, le patient doit actionner l'inhalateur vers le sol jusqu'à ce qu'un nuage d'aérosol soit visible et répéter le processus trois autres fois. L'unité est alors considérée comme amorcée et prête à utiliser. Si elle est utilisée chaque jour, aucun autre amorçage n'est nécessaire. Si l'inhalateur n'est pas utilisé pendant plus de 7 jours, il faut l'actionner une fois pour le préparer avant de l'utiliser. Si l'inhalateur n'est pas utilisé pendant plus de 21 jours, il faut l'actionner jusqu'à ce qu'un nuage d'aérosol soit visible et répéter le processus trois autres fois pour le préparer en vue de l'utilisation (voir [PARTIE III : RENSEIGNEMENTS AUX CONSOMMATEURS, UTILISATION ADÉQUATE DU MÉDICAMENT](#)).

Lorsque le nombre d'actionnements indiqué (60 ou 28) aura été effectué avec l'inhalateur, le mécanisme de verrouillage sera enclenché et aucun autre actionnement ne sera possible.

Une fois la cartouche insérée dans l'inhalateur, l'inhalateur SPIRIVA RESPIMAT doit être jeté au plus tard 3 mois après la première utilisation ou lorsque le mécanisme de verrouillage a été enclenché (60 actionnements ou 28 actionnements), le premier des deux prévalant.

Garder hors de la portée des enfants. Ne vaporisez pas le médicament dans vos yeux.

FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

SPIRIVA RESPIMAT est présenté dans une boîte contenant une cartouche de SPIRIVA RESPIMAT et un inhalateur SPIRIVA RESPIMAT.

La cartouche SPIRIVA RESPIMAT est un cylindre d'aluminium muni d'un capuchon inviolable. La cartouche de SPIRIVA RESPIMAT doit être utilisée uniquement avec l'inhalateur SPIRIVA RESPIMAT.

La solution aqueuse SPIRIVA est logée dans un contenant de plastique conçu spécifiquement serti dans une cartouche d'aluminium.

L'inhalateur SPIRIVA RESPIMAT est un dispositif d'inhalation orale multidose de poche sans propulseur. L'inhalateur SPIRIVA RESPIMAT est un dispositif de plastique de forme cylindrique dont le corps est gris et la base transparente. Cette dernière s'enlève pour insérer la cartouche. L'inhalateur contient un indicateur de dose et un mécanisme de verrouillage qui s'enclenche après que le nombre déclaré de doses administrées a été atteint. La couleur verte du capuchon de l'inhalateur SPIRIVA RESPIMAT correspond à la couleur de la cartouche SPIRIVA RESPIMAT. L'étiquette de la cartouche comporte des renseignements qui indiquent que la cartouche doit être utilisée avec l'inhalateur SPIRIVA RESPIMAT.

Utilisée avec l'inhalateur SPIRIVA RESPIMAT, la cartouche SPIRIVA RESPIMAT est conçue pour 60 ou 28 actionnements une fois qu'elle est prête à utiliser, soit l'équivalent d'un traitement de 30 ou 14 jours lorsqu'elle est utilisée selon les directives (une dose correspond à deux actionnements).

Chaque dose (1 dose correspond à 2 actionnements) de l'inhalateur SPIRIVA RESPIMAT libère 5 mcg de tiotropium par l'embout buccal.

Comme c'est le cas pour tous les médicaments en inhalation, la quantité réelle de médicament acheminée dans les poumons peut dépendre de facteurs propres au patient, tels que la coordination entre l'actionnement de l'inhalateur et l'inspiration à travers le système d'administration.

Les excipients comprennent de l'eau purifiée, du chlorure de benzalkonium, de l'édétate disodique et de l'acide chlorhydrique. La cartouche de SPIRIVA RESPIMAT doit être utilisée uniquement avec l'inhalateur SPIRIVA RESPIMAT.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

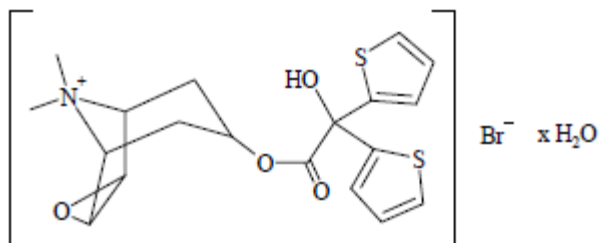
Substance pharmaceutique

Dénomination commune : bromure de tiotropium monohydraté

Nom chimique : bromure de (1 α ,2 β ,4 β ,5 α ,7 β)-7-[Hydroxydi-2-thiénylacétyl]oxy]-9,9diméthyl-3-oxa-9-azoniatricyclo[3.3.1.0^{2,4}]nonane monohydraté

Formule moléculaire et poids moléculaire : C₁₉H₂₂NO₄S₂Br • H₂O

Formule développée :



Propriétés physicochimiques :

Description :	poudre blanche ou blanc jaunâtre. Modérément soluble dans l'eau et soluble dans le méthanol.
Polymorphisme :	trois formes cristallines sont possibles, la forme monohydratée et deux formes anhydres
Point de fusion :	entre 225 et 235 °C
pH (solution aqueuse à 1 %) :	5,0 à 5,6
Coefficient de répartition apparent :	$\log P_{\text{app}} = -2,28$

ESSAIS CLINIQUES

Études cliniques menées auprès de patients atteints de MPOC

Données démographiques et plan des études

L'efficacité et l'innocuité de SPIRIVA RESPIMAT ont été évaluées dans le cadre de deux études de 12 semaines et de trois études de 48 semaines à double insu et à répartition aléatoire menées auprès de 6 614 patients atteints de MPOC (2 801 patients ont reçu SPIRIVA RESPIMAT à la dose de 5 mcg). Les deux essais de 12 semaines étaient contrôlés par un médicament actif (l'ipratropium) et par placebo. Le programme de 48 semaines était constitué de 3 essais contrôlés par placebo. Toutes les études comprenaient des épreuves de la fonction pulmonaire : le VEMS minimum (mesuré environ 10 minutes avant la dernière dose) était le paramètre d'évaluation principal. En outre, les trois études de 48 semaines incluaient l'effet sur les exacerbations comme paramètre co-principal et deux de ces trois études incluaient aussi des mesures de la dyspnée et de la qualité de vie liée à la santé comme paramètres d'évaluation co-principaux.

Tableau 5 : Sommaire des données démographiques des patients admis aux études cliniques pour la MPOC

No de l'étude	Plan de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Sujets à l'étude (nombre) Patients atteints de MPOC	Âge moyen (années)	Sexe
205.251	Multicentrique, à double insu, à répartition aléatoire, à double placebo, contrôlée par témoin actif et placebo, à groupes parallèles	Tio R à 5 ou 10 mcg une fois par jour, BI AD 36 mcg quatre fois par jour en inhalation orale Durée de 12 semaines	Tio R 5 (88) Tio R 10 (93) BI AD 36 (89) PL (91)	62	H-269 F-92
205.252	Multicentrique, à double insu, à répartition aléatoire, à double placebo, contrôlée par médicament actif et placebo, à groupes parallèles	Tio R à 5 ou 10 mcg une fois par jour, BI AD 36 mcg quatre fois par jour en inhalation orale Durée de 12 semaines	Tio R 5 (92) Tio 10 = (87) BI AD (89) PL (90)	66	H-230 F-128
205.254	Multicentrique, à double insu, à répartition aléatoire, contrôlée par placebo, à groupes parallèles	Tio R à 5 ou 10 mcg une fois par jour en inhalation orale Durée de 48 semaines	Tio R 5 (332) Tio R 10 (332) PL (319)	65	H-747 F-236
205.255	Multicentrique, à double insu, à répartition aléatoire, contrôlée par placebo, à groupes parallèles	Tio R à 5 ou 10 mcg une fois par jour en inhalation orale Durée de 48 semaines	Tio R 5 (338) Tio R 10 (335) PL (334)	65	H-729 F-278

No de l'étude	Plan de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Sujets à l'étude (nombre) Patients atteints de MPOC	Âge moyen (années)	Sexe
205.372	Multicentrique, à double insu, à répartition aléatoire, contrôlée par placebo, à groupes parallèles	Tio R à 5 mcg par inhalation orale Durée de 48 semaines	Tio R 5 (1952) PL (1965)	65	H-3037 F-880
Tio R = Tiotropium Respimat BI AD = bromure d'ipratropium en aérosol-doseur PL = Placebo					

Les principaux critères d'inclusion pour toutes les études étaient les suivants : patients âgés de 40 ans ou plus, diagnostic de MPOC avec VEMS inférieur ou égal à 60 % de la valeur normale prédite lors de la sélection, antécédents de tabagisme de 10 paquets-années ou plus et rapport VEMS/CVF $\leq 0,7$. Le principal critère d'exclusion était une maladie importante autre que la MPOC qui, selon l'investigateur, aurait empêché le patient de participer à l'étude.

Fonction pulmonaire

L'administration unique quotidienne de SPIRIVA RESPIMAT a permis d'obtenir une amélioration rapide (dans les 30 minutes) et marquée de la fonction pulmonaire (volume expiratoire maximum en une seconde et capacité vitale forcée) suivant l'administration de la première dose, comparativement au placebo. L'amélioration de la fonction pulmonaire s'est maintenue pendant 24 heures à l'état d'équilibre. L'équilibre pharmacodynamique a été atteint en l'espace d'une semaine.

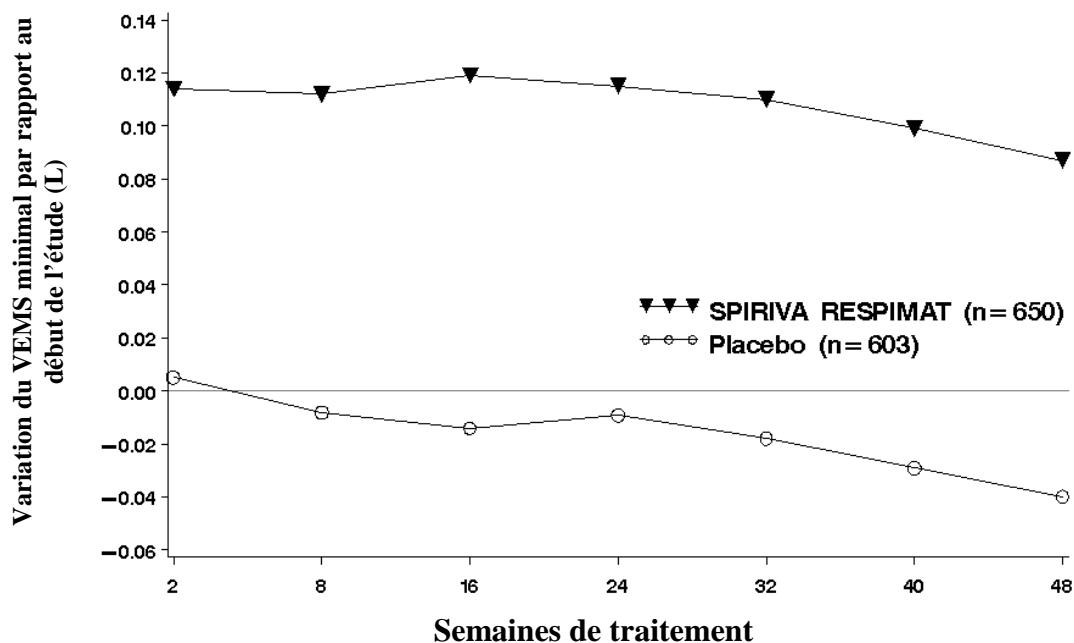
L'association des deux études de 48 semaines (études 205.254 et 205.255) a montré que les différences de VEMS minimal moyen par rapport au placebo (127 mL) observées lors de l'épreuve du jour 337 étaient significatives sur le plan statistique ($p < 0,0001$) comme sur le plan clinique (voir le **Tableau 6** pour les résultats des études individuelles et la **Figure 1** ci-dessous pour les résultats combinés).

Les effets bronchodilatateurs de SPIRIVA RESPIMAT se sont maintenus durant la période d'administration de 48 heures, et ce, sans signe de tolérance.

Tableau 6 : Variation du VEMS minimal par rapport au début de l'étude (L) chez des patients atteints de MPOC

Étude	Groupe de traitement (nombre)*	Variation moyenne ajustée par rapport au début de l'étude (L)	Moyenne ajustée de la différence (L)	IC à 95 %	Valeur de <i>p</i>
12 semaines					
205.251	Tio R à 5 mcg (85) Placebo (87)	Tio R 5 = 0,112 PL = 0,003	Tio R 5 vs PL = 0,109	Tio R 5 vs PL = 0,037, 0,181	Tio R 5 vs PL = 0,0032
205.252	Tio R à 5 mcg (90) Placebo (84)	Tio R 5 = 0,094 PL = 0,030	Tio R 5 vs PL = 0,125	Tio R 5 vs PL = 0,067, 0,182	Tio R 5 vs PL < 0,0001
48 semaines					
205.254	Tio R à 5 mcg (326) Placebo (296)	Tio R 5 = 0,097 PL = -0,046	Tio R 5 vs PL = 0,142	Tio R 5 vs PL = 0,104, 0,181	Tio R 5 vs PL < 0,0001
205.255	Tio R à 5 mcg (324) Placebo (307)	Tio R 5 = 0,077 PL = 0,036	Tio R 5 vs PL = 0,113	Tio R 5 vs PL = 0,078, 0,147	Tio R 5 vs PL < 0,0001
205,372	Tio R à 5 mcg (1889) Placebo (1870)	Tio R 5 = 0,119 PL = 0,018	Tio R 5 vs PL = 0,102	Tio R 5 vs PL = 0,085, 0,118	< 0,0001
<p>* Patients traités pour lesquels une valeur initiale de VEMS et au moins une valeur de VEMS minimal en cours de traitement étaient accessibles Tio R 5 = Tiotropium Respimat à 5 mcg PL = placebo</p>					

Figure 1 : Variation du VEMS en fin de dose observée depuis le début des études de 48 semaines regroupées (études 205.254 et 205.255) menées chez des patients atteints de MPOC



Les moyennes sont ajustées pour le centre, le statut de fumeur lors de l'inscription et la valeur initiale

Exacerbations de MPOC

Dans le cadre de trois essais cliniques de 48 semaines à double insu à répartition aléatoire et contrôlés par placebo, le traitement par SPIRIVA RESPIMAT a permis de réduire de façon significative le risque d'exacerbation de MPOC par rapport au placebo. Les exacerbations de MPOC étaient caractérisées par « une association d'au moins deux événements ou apparitions de symptômes respiratoires d'une durée de trois jours ou plus ayant nécessité de modifier le traitement (prescription d'antibiotiques et/ou de corticostéroïdes généraux et/ou changement notable des médicaments prescrits pour une affection respiratoire) ».

Le **Tableau 7** fait état des résultats de l'analyse groupée des paramètres d'évaluation principaux de deux essais de phase III et de l'analyse séparée des paramètres d'évaluation principaux d'un essai supplémentaire portant sur les exacerbations. Tous les médicaments administrés pour traiter des affections respiratoires à l'exception des anticholinergiques et des bêta-agonistes à longue durée d'action, c.-à-d., les bêta-agonistes à courte durée d'action, les corticostéroïdes en inhalation et les xanthines, étaient permis comme traitements concomitants dans le cadre des deux études groupées de 48 semaines portant sur les exacerbations. De plus, les bêta-agonistes de longue durée d'action étaient permis dans le cadre du troisième essai de 48 semaines portant sur les exacerbations.

Tableau 7 : Analyse statistique des exacerbations de MPOC chez des patients atteints de MPOC modérée à très grave

Étude (N _{Tio R 5} , N _{placebo})	Paramètre d'évaluation	Tiotropium Respimat	Placebo	% de réduction du risque (IC à 95 %)	Valeur de <i>p</i> (paramètre d'évaluation principal seulement)
Analyse regroupée d'études de phase III de 48 semaines ^a (205.254, 205.255) (N _{Tio R 5} = 670, N _{placebo} = 653)	Fréquence moyenne des exacerbations par patient- année	0,78 ^b	1,00 ^b	22 (8 à 33) ^b	0,002 ^b
Étude de phase III ^b de 48 semaines portant sur les exacerbations (205.372) (N _{Tio R 5} = 1939, N _{placebo} = 1953)	Temps écoulé avant la première exacerbation de MPOC	169 ^c	119 ^c	31 (23 à 37) ^d	< 0,0001 ^d

^a Le regroupement des études était spécifié lors de leur conception.

^b Régression de Poisson. La réduction du risque est de 100 (1 - ratio des taux).

^c Temps écoulé avant le premier événement : jours de traitement écoulés quand 25 % des patients avaient présenté au moins une exacerbation de MPOC.

^d Les rapports des risques instantanés étaient estimés à partir d'un modèle des risques proportionnels de Cox. Le pourcentage de réduction du risque est de 100 (1 - ratio des taux).

Dans le cadre des études de phase III de 48 semaines groupées (études 205.254 et 205.255), le traitement par SPIRIVA RESPIMAT a permis de réduire de 29 % le risque d'exacerbation de MPOC, de 25 % le risque d'hospitalisation motivée par une exacerbation de MPOC et de 20 % le nombre d'hospitalisations motivées par une exacerbation de MPOC (ce sont tous des paramètres d'évaluation secondaires). Dans le cadre de l'étude de phase III^b (étude 205.372), le traitement par SPIRIVA RESPIMAT a permis de réduire de 21 % le nombre d'exacerbations de MPOC, de 27 % le risque d'hospitalisation motivée par une exacerbation de MPOC et de 19 % le nombre d'hospitalisations motivées par une exacerbation de MPOC (ce sont tous des paramètres d'évaluation secondaires).

Résultats relatifs aux symptômes

L'analyse groupée de l'IDT (indice de dyspnée de transition) des deux études de 48 semaines a montré que SPIRIVA RESPIMAT atténuait la dyspnée de 1,05 unité au jour 337 (résultat statistiquement significatif : $p < 0,0001$ vs placebo).

SPIRIVA RESPIMAT a amélioré la qualité de vie liée à la santé des patients mesurée à l'aide du Questionnaire respiratoire St-George (QRSG). La différence du score total moyen entre SPIRIVA RESPIMAT et le placebo à la fin des deux études de 48 semaines était de 3,5 pour SPIRIVA RESPIMAT ($p < 0,0001$ vs placebo).

Essai portant sur la mortalité à long terme contrôlé par témoin actif

Un essai à long terme, à double insu, à double placebo et à répartition aléatoire, contrôlé par témoin actif avec une période d'observation de jusqu'à 3 ans a été mené en vue d'évaluer la mortalité toutes causes confondues et le temps écoulé avant la première exacerbation de MPOC (paramètres d'évaluation principaux) reliés à l'administration de SPIRIVA RESPIMAT comparativement à SPIRIVA HANDIHALER (TIOSPIR®). Cet essai comprenait aussi une sous-étude de fonction pulmonaire dans le cadre de laquelle le VEMS minimal était mesuré toutes les 24 semaines pendant 120 semaines (461 patients recevaient SPIRIVA RESPIMAT, 445 patients recevaient SPIRIVA HANDIHALER).

La sous-étude de spirométrie a montré que l'effet bronchodilatateur de SPIRIVA RESPIMAT était soutenu sur 120 semaines.

Études cliniques menées auprès de patients asthmatiques

Données démographiques et plan des études

Le programme d'études cliniques pivots de Phase III portant sur l'asthme persistant incluait deux études répétées d'un an, à répartition aléatoire, à double insu, contrôlées par placebo, menées auprès d'un total de 912 patients asthmatiques adultes (dont 456 ayant reçu SPIRIVA RESPIMAT) qui présentaient toujours des symptômes malgré un traitement à base de doses élevées stables d'un CSI (équivalent, mais non limité à ≥ 500 mcg de fluticasone par jour ou ≥ 800 mcg de budésonide par jour) et d'un BALA, et ayant présenté une exacerbation d'asthme ou plus au cours des 12 derniers mois, ayant nécessité un traitement par corticostéroïdes systémiques. Les paramètres co-principaux des deux études comprenaient des mesures de la fonction pulmonaire, dont le VEMS maximal mesuré durant les trois premières heures suivant l'administration de la dose (VEMS maximal_{0-3h}) et le VEMS en fin de dose (mesuré 10 minutes avant la prise de la dernière dose). Le temps avant la première exacerbation grave d'asthme dans l'analyse regroupée des deux études répétées était le troisième paramètre co-principal.

Les deux études de Phase III en groupes parallèles ont été menées auprès de patients non hospitalisés, hommes et femmes, âgés entre 18 et 75 ans, atteints d'asthme persistant grave diagnostiqué et présentant toujours des symptômes malgré un traitement d'association à base de CSI/BALA (voir ci-dessus). Le patient devait avoir reçu son diagnostic d'asthme avant l'âge de 40 ans. Afin d'être admissibles aux études, les patients devaient n'avoir jamais fumé ou avoir cessé de fumer au moins un an avant le recrutement à l'étude (ex-fumeurs de moins de 10 paquets-années). Tous les patients devaient être symptomatiques (asthme non maîtrisé), tel qu'indiqué par un score $\geq 1,5$ à l'ACQ au moment de la sélection et de la randomisation. Outre les critères standard d'exclusion visant à assurer la sécurité des patients, le programme clinique sur le tiotropium pour l'asthme excluait spécifiquement uniquement les patients présentant des maladies respiratoires autres que l'asthme (comme la MPOC). Les principaux critères d'admissibilité comprenaient un asthme grave persistant chez des adultes (âgés de 18 à 75 ans) ayant eu au moins une exacerbation de l'asthme au cours des 12 derniers mois et présentant toujours des symptômes malgré la prise d'un traitement associant un corticostéroïde pour

inhalation (équivalent, mais non limité à ≥ 500 mcg de fluticasone par jour ou ≥ 800 mcg de budésonide par jour) et un bêta₂-agoniste à longue durée d'action.

Tableau 8 : Sommaire des données démographiques des patients des études cliniques sur l'asthme

Étude	Plan de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Sujets (nombre) Âge moyen (variation) Sexe	Paramètre principal d'efficacité
205.416	Étude multicentrique, à répartition aléatoire, à double insu, contrôlée par placebo, à groupes parallèles	5 mcg une fois par jour Inhalation orale 48 semaines	Total : n=459 Tio R 5 (237) PL (222) <u>Âge moyen</u> (variation) 53,4 ans (18-75) <u>Sexe</u> Hommes : 170 Femmes : 289	<ul style="list-style-type: none"> • VEMS maximal_{0-3h} moyen corrigé • Réponse du VEMS en fin de dose après 24 semaines de traitement
205.417	Étude multicentrique, à répartition aléatoire, à double insu, contrôlée par placebo, à groupes parallèles	5 mcg une fois par jour Inhalation orale 48 semaines	Total : n=453 Tio R 5 (219) PL (234) <u>Âge moyen</u> (variation) 52,5 ans (19-75) <u>Sexe</u> Hommes : 191 Femmes : 262	<ul style="list-style-type: none"> • VEMS maximal_{0-3h} moyen corrigé • Réponse du VEMS en fin de dose après 24 semaines de traitement
Données regroupées des études 205.416 et 205.417			Total : n=912 Tio R 5 (456) PL (456) <u>Âge moyen</u> (variation) 53,0 ans (18-75) <u>Sexe</u> Hommes : 361 Femmes : 551	<ul style="list-style-type: none"> • Temps avant la première exacerbation d'asthme grave durant 48 semaines de traitement

Abréviations :

Tio R : tiotropium administré par Respimat®

PL : Placebo

Résultats

Fonction pulmonaire

Dans les deux études d'un an menées auprès de patients présentant des symptômes malgré un traitement d'entretien d'au moins des doses élevées de CSI/BALA, SPIRIVA RESPIMAT a été

associé à des améliorations significatives de la fonction pulmonaire par rapport au traitement d'association par CSI/BALA seul, lorsqu'il a été administré à titre d'appoint au traitement de fond. Ces améliorations ont été démontrées par une augmentation significative de la réponse du VEMS maximal_{0-3h} et de l'augmentation significativement plus prononcée du VEMS moyen en fin de dose après 24 semaines de traitement (voir le **Tableau 9**).

Tableau 9 : Réponse moyenne corrigée (ET) du VEMS maximal_{0-3h} et du VEMS en fin de dose après 24 semaines pour les deux études de Phase III sur l'asthme grave

Paramètres co-principaux	Réponse ² moyenne corrigée ¹		Différence moyenne corrigée ¹ SPIRIVA RESPIMAT+CSI/BALA – placebo + CSI-BALA		
	N ³	Moyenne corrigée ¹ (ET)	Moyenne corrigée ¹ (ET)	IC à 95 %	Valeur <i>p</i> - supériorité
VEMS maximal_{0-3h} (L) (premier)					
205.416					
Placebo	211	0,315 (0,026)			
Tio R5	217	0,401 (0,025)	0,086 (0,034)	0,020, 0,152	0,0110
205.417					
Placebo	218	0,248 (0,024)			
Tio R5	205	0,401 (0,025)	0,154 (0,032)	0,091, 0,217	<0,0001
VEMS en fin de dose (L) (deuxième)					
205.416					
Placebo	211	0,056 (0,025)			
Tio R5	217	0,144 (0,024)	0,088 (0,031)	0,027, 0,149	0,0050
205.417					
Placebo	218	0,044 (0,022)			
Tio R5	204	0,155 (0,023)	0,111 (0,030)	0,053, 0,169	0,0002

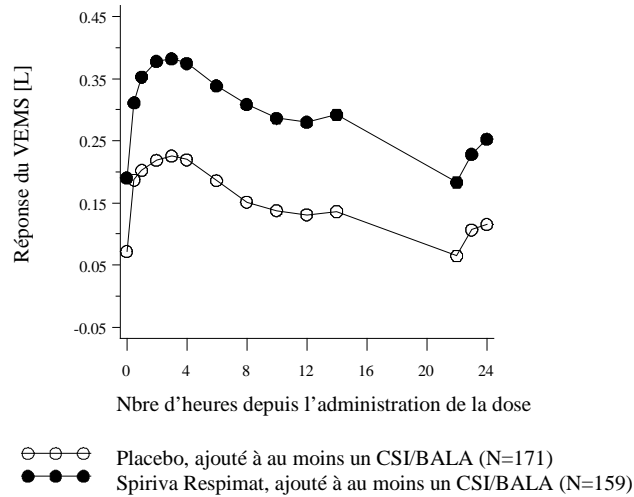
1 Correction selon le traitement à l'étude, le centre, la visite, la valeur initiale, la visite par traitement et la valeur initiale par visite (le centre est remplacé par l'étude dans le modèle combiné). Une structure de covariance de puissance spatiale a été utilisée. Le patient est considéré au hasard pour le modèle utilisé dans l'analyse combinée.

2 Variation par rapport au début de l'étude.

3 Nombre de patients avec mesures à la semaine 24.

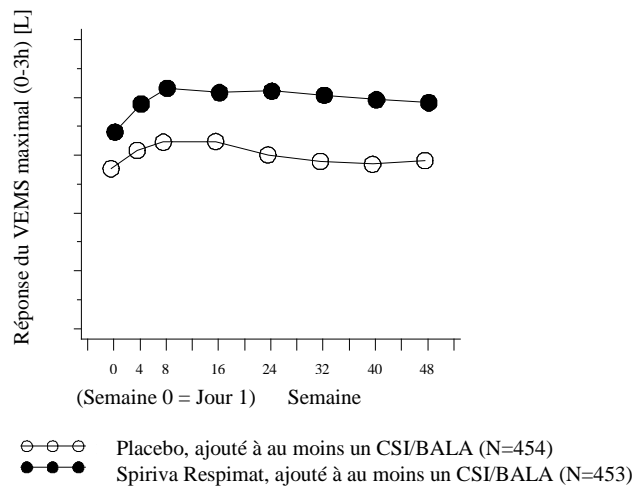
Une spirométrie sur 24 heures a été effectuée après 24 semaines chez un sous-groupe de patients (CSI/BALA : 171 patients, CSI/BALA + SPIRIVA RESPIMAT : 159 patients) dans les deux études d'un an menées auprès de patients atteints d'asthme grave. L'amélioration de la fonction pulmonaire s'est maintenue pendant 24 heures dans le groupe SPIRIVA RESPIMAT + CSI/BALA comparativement au groupe CSI/BALA seul (**Figure 2**).

Figure 2 : Profils du VEMS sur 24 heures dans un sous groupe de patients asthmatiques (ayant subi une spirométrie de 24 heures) dans les études regroupées d'un an (205.416 et 205.417) après 24 semaines



Les effets bronchodilatateurs de SPIRIVA RESPIMAT se sont maintenus durant la période d'administration d'un an, sans signe de tachyphylaxie ni de tolérance (**Figure 3**).

Figure 3 : Réponses du VEMS maximal pendant 48 semaines dans les études regroupées d'un an (205.416 et 205.417) menées auprès de patients asthmatiques



Exacerbations

Dans les deux études cliniques, à répartition aléatoire, à double insu, contrôlées par placebo, d'une durée de 48 semaines, le traitement par SPIRIVA RESPIMAT a significativement réduit le risque d'exacerbation de l'asthme (y compris les exacerbations graves) comparativement au traitement par CSI/BALA seul.

SPIRIVA RESPIMAT + CSI/BALA a significativement réduit le risque d'exacerbations graves d'asthme de 21 %, et le risque d'une première aggravation de l'asthme de 31 %, comparativement au traitement par CSI/BALA seul.

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Pharmacologie non clinique

Des études *in vitro* ont montré que le tiotropium est un antagoniste des récepteurs muscariniques M3 puissant et réversible. La dissociation d'avec les récepteurs M2 dont la plus grande rapidité qu'avec les récepteurs M3 est apparente dans le cadre d'études *in vitro*, a fait ressortir (par contrôle cinétique) la sélectivité pour le sous-type de récepteurs M3 plutôt que M2.

La grande puissance et la durée d'action prolongée du tiotropium, observées dans les études *in vitro*, ont été corroborées *in vivo* dans divers modèles animaux. Par suite de doses inhalées uniques administrées à des cobayes et des chiens, on a montré que le tiotropium permet d'obtenir une protection bronchique puissante et de longue durée face à une bronchoconstriction provoquée par l'acétylcholine. La protection bronchique était soutenue sur 24 heures après l'inhalation d'une dose unique.

Une série d'études pharmacologiques d'innocuité comprenaient l'évaluation d'effets anticholinergiques périphériques éventuels qui sont normalement associés à une exposition générale au médicament. Après l'inhalation, cependant, on a constaté que les doses efficaces sur le plan de la protection bronchique étaient dépourvues d'effets anticholinergiques généraux chez les cobayes et les chiens.

L'absence d'effets du tiotropium sur le SNC concorde avec l'hypothèse selon laquelle cette molécule contenant des groupes d'ammonium quaternaire chargés ne peut pas traverser la barrière hématoencéphalique.

TOXICOLOGIE

Toxicité aiguë

La toxicité aiguë de l'inhalation et de l'administration orale chez les souris, les rats et les chiens était faible et indépendante de la présentation utilisée (aérosol liquide, poudre de lactose). Des posologies non létales ont produit des signes cliniques caractéristiques de l'activité pharmacodynamique du tiotropium (mydriase, sécheresse de la bouche et du nez), ainsi que des signes non spécifiques de toxicité (dyspnée, tremblements, ataxie, convulsions, perte de motilité et de poids corporel). Chez les souris, le décès a été constaté à la dose de 131 mg/kg de tiotropium administrée sous forme d'aérosol liquide par le nez seulement (la valeur de la DL₅₀ n'a pas pu être établie). Aucune dose létale n'a été atteinte avec l'inhalation des présentations chez les rats (DL₅₀ >334,5 mg/kg) ni chez les chiens (DL₅₀ >3,6 et >0,7 mg/kg). L'autopsie a révélé un emphysème pulmonaire et/ou la congestion du foie et des reins. Aucune lésion macroscopique n'a été décelée chez les survivants. La DL₅₀ orale chez les souris et les rats équivalait respectivement à 219 099 et 1 279 279 fois la dose maximale recommandée chez les humains en mg/m².

Toxicité chronique

La toxicité de doses répétées a été évaluée par inhalation de tiotropium chez des rats et des chiens Beagle pendant 13 et 52 semaines, par injection intraveineuse pendant 4 semaines et par gavage pendant 13 semaines. Chez les rats et les chiens, la majorité des changements vitaux et morphologiques étaient directement ou indirectement imputables à l'activité anticholinergique du composé. Ces changements comprenaient la mydriase, une élévation de la fréquence cardiaque et l'assèchement des muqueuses causé par un ralentissement de l'activité sécrétoire des glandes lacrymales, ainsi que des glandes du tractus digestif et des voies respiratoires supérieures. L'activité anticholinergique du composé peut sans doute aussi expliquer la distension du gros intestin, et le dépôt spécifique à l'espèce de matières protéiniques dans la vessie des rats mâles. Des changements indirects secondaires sont survenus par la suite, tels que rhinite et kérato-conjonctivite sèche, ainsi que diminution de la consommation d'aliments, du gain pondéral, des taux de lipides hépatiques, de la glycémie et des taux sériques de triglycérides. L'involution du thymus et des changements au niveau des glandes de Harder, dont la chromodacryorrhée, ont été considérés comme des réponses non spécifiques au stress.

Même de faibles posologies ont produit des signes caractéristiques de l'activité anticholinergique du tiotropium; par conséquent, une CSETO n'a pu être établie que dans un nombre limité d'études. Chez le rat, la CSETO avec l'inhalation était < 0,013 mg/kg et la CSETO avec l'inhalation chez le chien était >0,010 mg/kg. Les quelques changements qui n'avaient peut-être pas été prévus comprenaient des changements au niveau de l'appareil génito-urinaire et les cataractes chez les rats. Les changements génito-urinaires sont néanmoins considérés comme des séquelles des effets pharmacologiques et font partie en tant que telles d'un syndrome dont la prostate fait partie. En raison de la nature spécifique à l'espèce du syndrome et de sa nature inoffensive, il est peu probable que ce syndrome ait une influence sur l'innocuité évaluée chez

les humains. De plus, même si le mécanisme précis reste inconnu, la formation de cataractes semble se limiter aux rats Wistar et être spécifique au mode d'administration. Puisque le mode d'administration chez le patient vise à éviter le contact direct du tiotropium avec les yeux, les risques pour le patient sont négligeables.

Toxicité pour la reproduction

Les effets du tiotropium administré par inhalation sur la fertilité et le début du développement embryonnaire (Segment I), et sur la croissance périnatale et post-natale (Segment III) ont été évalués chez des rats; pour leur part, les effets sur le développement embryo-fœtal (Segment II) ont été évalués chez des rats et des lapins. La toxicité paternelle et maternelle fonction de la dose a été observée. La toxicité embryo-fœtale, considérée secondaire à la toxicité maternelle, a été observée à des doses élevées chez des rats et des lapins. Aucune atteinte de la fonction reproductrice des animaux de génération F₀ et aucun effet sur la croissance post-natale des animaux de la génération F₁ n'ont été observés. La fréquence des variations augmentait à des doses supérieures à 0,01 mg/kg, mais ces variations étaient de la même nature que celles qui étaient observées chez les témoins historiques. Aucune tératogénicité n'a été constatée.

La concentration sans effet toxique observé (CSETO) pour ce qui est de la toxicité maternelle/paternelle chez les rats et les lapins était <0,01 mg/kg et de 0,01 mg/kg pour la toxicité congénitale dans les trois segments, lorsque le produit était administré par inhalation.

Dans le cadre d'une étude générale sur la reproduction et la fertilité menée auprès de rats, aucun signe d'effet indésirable sur la fertilité ou le rendement à l'accouplement n'a été observé chez l'un ou l'autre des parents traités ni chez leurs portées, et ce, aux doses pertinentes sur le plan clinique.

Pouvoir carcinogène et mutagène

Des études sur le pouvoir carcinogène avec l'inhalation chez des souris et des rats n'ont révélé aucun risque carcinogène à des doses cibles de tiotropium pouvant atteindre 2,54, 180 et 75 µ/kg/jour (souris mâles, souris femelles et rats, respectivement). Ces doses correspondent à environ 0,45, 92 et 27 fois la dose maximale recommandée chez les humains en mg/m².

Les résultats de diverses études sur le pouvoir mutagène (test d'Ames et test de mutation des gènes bactériens d'*E Coli*, test de mutation génique sur des cellules V79 de hamster chinois, étude de cytogénétique *in vitro* sur des lymphocytes humains, test *in vitro* de synthèse d'ADN non programmée et test du micronoyau *in vivo*) étaient négatifs.

RÉFÉRENCES

1. Bateman ED, Tashkin D, Siafakas N, Dahl R, Towse L, Massey D, Pavia D, Zhong NS. A one year trial of tiotropium Respimat plus usual therapy in COPD patients. *Respir Med* 2010; 104:1460-1472.
2. Wise RA, Anzueto A, Cotton D, Dahl R, Devins T, Disse B, Dusser D, Joesph E, Kattenbeck S, Koenen-Bergnan M, Pledger G. Tiotropium Respimat Inhaler and Risk of Death. *N Engl J Med* 2013; 369:1491-1501.
3. Bateman E, Sing D, Smith D, Disse D, Towse L, Massey D, Blatchford J, Pavia D, Hodder R. Efficacy and safety of tiotropium Respimat SMI in COPD in two 1-year randomized studies. *International Journal of COPD* 2010;5 197-208.
4. Hohlfeld JM, Sharma A, van Noord JA, Cornelissen PJG, Derom E, Towse L, Peterkin V, Disse B. Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Tiotropium Solution and Tiotropium Powder in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *J Clin Pharmacol* 2014; 54: 405-414.
5. Kerstjens HAM, Engel M, Dahl R, Paggiaro P, Beck E, Vandewalker M, *et al.* Tiotropium in asthma poorly controlled with standard combination therapy. *New England Journal of Medicine*, published on September 3, doi: 10.1056/NEJMoa1208606 *N Engl J Med* 2012; 367 (13) :1198 -1207.
6. Kerstjens HAM, Disse B, Schroeder-Babo W, Bantje TA, Gahlemann M, Sigmund R, *et al.* Tiotropium improves lung function in patients with severe uncontrolled asthma: a randomized controlled trial. *J Allergy Clin Immunol* 2011;128:308-314.
7. Peters SP, *et al.*, National Heart, Lung, and Blood Institute Asthma Clinical Research Network. Tiotropium bromide step-up therapy for adults with uncontrolled asthma. *New England Journal of Medicine*, doi:10.1056/nejmoa1008770 *N Engl J Med* 2010; 363 (18) :1715 -1726.

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS AUX CONSOMMATEURS

Pr Spiriva® Respimat®

Bromure de tiotropium monohydraté, solution pour inhalation

Lisez attentivement ce qui suit avant de commencer à prendre SPIRIVA RESPIMAT et chaque fois que votre ordonnance est renouvelée. Ce feuillet est un résumé et il ne contient donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de ce médicament. Discutez avec votre professionnel de la santé de votre maladie et de votre traitement et demandez-lui si de nouveaux renseignements sur SPIRIVA RESPIMAT sont disponibles.

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

À quoi sert ce médicament :

MPOC

SPIRIVA RESPIMAT est utilisé sur une période prolongée dans le but d'aider à ouvrir les voies respiratoires chez les personnes qui ont de la difficulté à respirer parce qu'elles souffrent d'une maladie pulmonaire qu'on appelle maladie pulmonaire obstructive chronique (MPOC). Ce médicament est également utilisé pour réduire la possibilité d'« attaques » chez les patients atteints de MPOC. Une « attaque » de MPOC signifie que votre maladie s'aggrave. Si vous présentez deux des symptômes suivants pendant plus de deux jours, vous avez une « attaque » de MPOC :

- augmentation inhabituelle de la gravité de l'essoufflement; toux, respiration sifflante ou fatigue;
- couleur, quantité ou viscosité inhabituelles du mucus;
- oppression dans la poitrine ou symptômes d'un rhume.

Asthme

SPIRIVA RESPIMAT est utilisé uniquement à titre de traitement d'appoint à un corticostéroïde pour inhalation et un bêta-agoniste à longue durée d'action lorsque ces médicaments ne suffisent pas à maîtriser votre asthme.

Lorsqu'il est utilisé pour traiter l'asthme, SPIRIVA RESPIMAT devrait être utilisé avec un autre médicament pour l'asthme par inhalateur, tel que

prescrit par votre médecin.

Comment agit ce médicament :

SPIRIVA RESPIMAT contient du tiotropium, un agent qui appartient à un groupe de médicaments appelés des bronchodilatateurs. SPIRIVA RESPIMAT favorise le relâchement des muscles entourant les voies respiratoires de vos poumons, ce qui facilite l'entrée et la sortie de l'air des poumons. Lorsque vous inhalez le médicament, il vous aide à respirer plus facilement.

Ce médicament aide également à prévenir les symptômes d'exacerbation de la MPOC, comme la respiration sifflante, la toux, l'oppression thoracique et l'essoufflement.

Quand ne devrait-on pas utiliser ce médicament :

Ne prenez pas SPIRIVA RESPIMAT :

- si vous êtes allergique au bromure d'ipratropium ou à d'autres médicaments de la famille des anticholinergiques (qui contiennent de l'atropine ou des dérivés de l'atropine) ou à tout autre composant de SPIRIVA RESPIMAT;
- sans prendre également un corticostéroïde pour inhalation et un bêta-agoniste à longue durée d'action si vous recevez un traitement pour l'asthme;
- si vous êtes âgé de moins de 18 ans.

SPIRIVA RESPIMAT n'est pas un médicament de secours et ne devrait pas être utilisé au besoin pour traiter les problèmes respiratoires soudains pendant les exacerbations (attaques) de la maladie. Votre médecin peut vous prescrire un autre médicament pour soulager les problèmes respiratoires soudains.

Ingrédient médicamenteux :

Bromure de tiotropium monohydraté

Ingrédients non médicinaux :

Chlorure de benzalkonium, édétate disodique, acide chlorhydrique et eau purifiée.

Présentation :

Solution pour inhalation

Chaque bouffée expulsée de l'embout buccal libère 2,5 mcg de tiotropium (sous forme de bromure de tiotropium monohydraté).

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

La solution est destinée à l'inhalation seulement.

Évitez de vaporiser la brume dans les yeux, ce qui pourrait causer de la douleur ou un malaise oculaire, une vision trouble temporaire, des images colorées et des yeux rouges. Si vous avez un de ces symptômes, consultez immédiatement un médecin.

AVANT d'utiliser SPIRIVA RESPIMAT, vous devriez informer votre médecin ou votre pharmacien si :

- vous êtes enceinte ou désirez le devenir;
- vous allaitez;
- vous utilisez des médicaments dont des gouttes pour les yeux, d'autres bronchodilatateurs ou des médicaments vendus sans ordonnance;
- vous avez d'autres problèmes de nature médicale, dont une difficulté à uriner ou un élargissement de la prostate;
- vous avez des problèmes oculaires, comme le glaucome ou une douleur oculaire;
- vous avez des allergies à certains aliments ou médicaments;
- vous souffrez d'une maladie rénale;
- vous souffrez d'une maladie cardiaque instable;
- vous avez tout autre problème de nature médicale.

SPIRIVA RESPIMAT est indiqué pour le traitement de la MPOC et de l'asthme. Vous ne devez pas utiliser ce médicament pour traiter une attaque soudaine d'essoufflement ou de respiration sifflante. Votre médecin devrait vous avoir prescrit un autre inhalateur (« médicament de secours ») à cet effet. Veuillez suivre les directives fournies par votre médecin.

Si votre médecin vous a prescrit SPIRIVA RESPIMAT pour le traitement de l'asthme, vous devriez prendre ce médicament en plus de votre corticostéroïde pour inhalation et un bêta-agoniste à longue durée d'action. Vous devez continuer à prendre les autres médicaments prescrits par votre médecin, et ce, même si vous vous sentez mieux.

Votre médecin vous recommandera quand utiliser SPIRIVA RESPIMAT et à quelle fréquence. Vous devez également suivre toutes les autres directives reçues de votre médecin visant à traiter ou à surveiller votre affection.

Communiquez immédiatement avec votre médecin si :

- vous avez besoin de plus d'une dose (2 actionnements) par jour pour soulager vos problèmes respiratoires;
- votre essoufflement s'aggrave;
- le médicament ne parvient pas à soulager vos symptômes aussi efficacement qu'auparavant;
- vous avez de la difficulté à respirer et une douleur dans la poitrine;

- vous avez de la difficulté à uriner.

SPIRIVA RESPIMAT peut causer des étourdissements, une difficulté d'accommodation visuelle, une dilatation des pupilles et une vision trouble. Le cas échéant, vous ne devriez pas conduire ni faire fonctionner des machines.

Le chlorure de benzalkonium peut causer une respiration sifflante et des difficultés respiratoires (bronchospasme), particulièrement si vous souffrez d'asthme.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Comme c'est le cas avec la plupart des médicaments, des interactions avec d'autres médicaments peuvent survenir. Mentionnez à votre médecin, à votre infirmière ou à votre pharmacien tous les médicaments que vous prenez, y compris les médicaments prescrits par d'autres médecins, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels ou les produits de médecine douce.

SPIRIVA RESPIMAT ne devrait pas être utilisé en association avec d'autres médicaments renfermant un antagoniste muscarinique à courte ou à longue durée d'action en raison du risque de surdosage. Ces autres médicaments comprennent l'ipratropium, le tiotropium, le glycopyrronium, l'aclidinium et l'umécidinium.

UTILISATION ADÉQUATE DU MÉDICAMENT

SPIRIVA RESPIMAT a été prescrit pour traiter votre affection. NE PAS donner ce médicament à une autre personne. Utilisez toujours SPIRIVA RESPIMAT conformément aux directives de votre médecin. En cas de doute, consultez votre médecin ou votre pharmacien.

L'utilisation appropriée de SPIRIVA RESPIMAT suppose la compréhension de son mode d'administration. Il est donc important que vous lisiez et compreniez le mode d'emploi de l'inhalateur avant de commencer le traitement par SPIRIVA RESPIMAT.

Il est très important de prendre SPIRIVA RESPIMAT régulièrement chaque jour. Ne cessez pas soudainement de prendre SPIRIVA RESPIMAT, et ce, même si vous vous sentez bien.

POUR INHALATION ORALE SEULEMENT.

Évitez de vaporiser SPIRIVA RESPIMAT dans vos yeux.

Dose habituelle pour adultes :

MPOC

Prendre 2 bouffées une fois par jour, de préférence à la même heure chaque jour, si possible.

Asthme

Prendre 2 bouffées une fois par jour, de préférence à la même heure chaque jour, si possible.

Lorsque SPIRIVA RESPIMAT est utilisé pour le traitement de l'asthme, il faudra plusieurs doses avant que ses bienfaits complets se fassent sentir.

Surdosage :

Si vous pensez avoir pris une dose trop élevée de SPIRIVA RESPIMAT, communiquez immédiatement avec votre professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou le centre antipoison régional, et ce, même en l'absence de symptômes.

Omission de dose :

Si vous oubliez d'inhaler une dose, inhalez la prochaine dose dès que possible. Toutefois, n'inhalez pas deux doses la même journée. Par la suite, inhalez la prochaine dose comme d'habitude.

EFFETS SECONDAIRES ET MESURES À PRENDRE

Les effets secondaires peuvent comprendre :

- toux, sécheresse de la bouche ou de la gorge, mauvais goût;
- étourdissements;
- raucité de la voix;
- éruption cutanée, démangeaisons;
- difficulté à dormir;
- brûlures d'estomac;
- constipation;
- mal de gorge;
- infection des sinus;
- inflammation de la bouche, des gencives et/ou de la langue;
- saignement de nez;
- infections ou ulcérations cutanées;
- sécheresse de la peau.

Consultez votre médecin si la sécheresse de la bouche ou le mauvais goût persiste, ou si vous êtes constipé pendant une période prolongée.

EFFETS SECONDAIRES GRAVES, INCIDENCE ET MESURES À PRENDRE				
Symptôme / effet	Parlez-en avec votre médecin, votre infirmière ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et obtenez immédiatement des soins médicaux	
	Si grave seulement	Dans tous les cas		
Peu fréquent (<1/100 patients)	Rétention urinaire : difficulté à uriner ou douleur en urinant, besoin fréquent d'uriner, faible jet ou égouttement de l'urine		✓	
	Candidose oropharyngée : infection fongique dans la cavité buccale et la gorge		✓	
	Éruption cutanée/urticaires	✓		
	Bronchospasme paradoxal : oppression dans la poitrine associée à une toux, une respiration sifflante ou un essoufflement immédiatement après l'inhalation			✓
Rare (<1/1 000 patients)	Réaction allergique grave : éruption cutanée, urticaires, enflure du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge, difficulté à avaler ou à respirer			✓
	Infection des voies urinaires		✓	
	Difficulté à avaler			✓

EFFETS SECONDAIRES GRAVES, INCIDENCE ET MESURES À PRENDRE

Symptôme / effet	Parlez-en avec votre médecin, votre infirmière ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et obtenez immédiatement des soins médicaux
	Si grave seulement	Dans tous les cas	
Battements de cœur rapides ou irréguliers			✓
Troubles oculaires : apparition ou aggravation de la pression dans les yeux, douleur ou malaise dans les yeux, vision trouble, apparition de halos ou d'arcs-en-ciel autour des objets ou rougeur dans les yeux			✓
Inconnu	Enflure dans les articulations	✓	
	Déshydratation	✓	
	Occlusion intestinale : absence de selles		✓

Cette liste d'effets secondaires n'est pas complète. Si vous éprouvez des effets inattendus pendant votre traitement par SPIRIVA RESPIMAT, communiquez avec votre médecin, votre infirmière ou votre pharmacien.

ENTREPOSAGE

Conservez votre inhalateur SPIRIVA RESPIMAT à une température entre 15 et 30 °C.

Ne congélez pas votre cartouche et votre inhalateur SPIRIVA RESPIMAT.

Gardez votre cartouche et votre inhalateur SPIRIVA RESPIMAT hors de la portée et de la vue des enfants.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer à Santé Canada les effets secondaires soupçonnés associés à l'utilisation des produits de santé :

- En consultant la page Web sur la déclaration des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada.html>) pour savoir comment déclarer un effet indésirable en ligne, par courrier ou par télécopieur; ou
- En composant le numéro sans frais 1-866-234-2345.

REMARQUE : Si vous désirez obtenir des renseignements sur la prise en charge des effets secondaires, veuillez communiquer avec votre professionnel de la santé. Le Programme Canada Vigilance ne fournit pas de conseils médicaux.

POUR OBTENIR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

Pour en savoir plus sur SPIRIVA RESPIMAT :

- Communiquez avec votre professionnel de la santé.
- Lisez la monographie intégrale, rédigée à l'intention des professionnels de la santé. Celle-ci renferme également les Renseignements aux consommateurs. Vous pouvez les obtenir sur le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>), sur le site Web du fabricant (<https://www.boehringer-ingenheim.ca>) ou en communiquant avec le fabricant, Boehringer Ingelheim (Canada) Ltée, au 1-800-263-5103, poste 84633.

Le présent feuillet a été rédigé par Boehringer Ingelheim (Canada) Ltée. Ces renseignements étaient à jour à la date de révision indiquée ci-dessous. Toutefois, le fabricant peut disposer de renseignements plus récents.

Dernière révision : 7 mai 2019

Introduction

Veillez lire ce **mode d'emploi** avant d'utiliser SPIRIVA RESPIMAT pour la première fois.

Vous devez utiliser l'inhalateur seulement **UNE FOIS PAR JOUR** et prendre **2 BOUFFÉES** chaque fois.

Chaque boîte contient :

- 1 inhalateur RESPIMAT
- 1 cartouche

Chaque cartouche renferme 60 bouffées (30 doses). Le format échantillon/hospitalier renferme 28 bouffées (14 doses).

La couleur du capuchon de l'inhalateur RESPIMAT correspond à la couleur sur la cartouche.



Comment entreposer votre inhalateur SPIRIVA RESPIMAT

Conservez SPIRIVA RESPIMAT (la cartouche et l'inhalateur) à une température entre 15 et 30 °C. Ne pas congeler.

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

N'utilisez pas votre inhalateur après la date d'expiration.

Ne touchez pas le dispositif de perforation situé au fond de la base transparente.

Si vous n'avez pas utilisé votre inhalateur depuis plus de :

- 7 jours : libérez 1 bouffée de médicament en pointant l'inhalateur vers le sol
- 21 jours : répétez les étapes 4 à 6 de la section « Préparation avant la première utilisation » jusqu'à ce qu'un nuage de médicament apparaisse. Par la suite, répétez les étapes 4 à 6 à trois autres reprises.

Comment entretenir votre inhalateur SPIRIVA RESPIMAT

Nettoyez l'embout buccal, y compris la partie métallique à l'intérieur de l'embout buccal, uniquement avec un linge humide ou un mouchoir, au moins une fois par semaine. Une légère décoloration de l'embout buccal n'a aucun effet sur le fonctionnement de votre inhalateur SPIRIVA RESPIMAT.

Quand doit-on remplacer l'inhalateur SPIRIVA RESPIMAT?



- L'inhalateur SPIRIVA RESPIMAT contient soit 60 bouffées (30 doses) ou 28 bouffées (14 doses) lorsqu'il est utilisé conformément aux directives (2 bouffées, une fois par jour). L'inhalateur contenant 28 bouffées (14 doses) est réservé au format échantillon et au format hospitalier.
- L'indicateur de doses donne la quantité approximative de bouffées qui reste dans l'inhalateur.
- Lorsque le pointeur **atteint** la partie rouge de l'échelle, il reste environ assez de médicament dans l'inhalateur pour :
 - 7 jours (format de 60 bouffées);
 - 3 jours (format de 28 bouffées).
 C'est à ce moment que vous devez obtenir une nouvelle ordonnance ou renouveler votre ordonnance.
- Lorsque l'indicateur de doses se trouve à l'**extrémité** rouge de l'échelle :
 - toutes les bouffées ont été utilisées et l'inhalateur SPIRIVA RESPIMAT se verrouille automatiquement. Il sera alors impossible de tourner la base.
- Il faut remplacer l'inhalateur SPIRIVA RESPIMAT dans la première des éventualités suivantes :
 - 3 mois après la première utilisation, et ce, même s'il reste encore de la solution dans le dispositif; ou
 - si l'inhalateur se verrouille automatiquement.

Préparation avant la première utilisation

- 1**
- Retirer la base transparente
 - Assurez-vous que le capuchon est fermé.
 - Appuyez sur le cran de sécurité tout en tirant sur la base transparente avec l'autre main.



- 2**
- Insérer la cartouche
 - Insérez l'extrémité **étroite** de la cartouche dans l'inhalateur.
 - Appuyez la cartouche sur une surface solide pour qu'elle s'enfonce bien.
 - Vous devriez entendre un **déclic** indiquant que la cartouche est bien enfoncée.



- 3**
- Remettre la base transparente
 - Remettez la base transparente jusqu'à ce qu'un **déclic** se fasse entendre.
 - Vous ne devez plus retirer la base transparente.



- 4**
- Tourner
 - Assurez-vous que le capuchon est fermé.
 - Tournez la base transparente dans la direction des flèches sur l'étiquette jusqu'à ce qu'un **déclic** se fasse entendre (un demi-tour).



- 5**
- Ouvrir
 - Ouvrez complètement le capuchon.



- 6** **Presser**
- Pointez l'inhalateur vers le sol.
 - Appuyez sur le bouton d'activation.
 - Refermez le capuchon.
 - Répétez les étapes 4 à 6 **jusqu'à ce qu'un nuage de médicament apparaisse**.
 - Dès **qu'un nuage de médicament est visible**, répétez les étapes 4 à 6 trois autres fois.

Votre inhalateur est maintenant prêt à l'emploi.



Utilisation quotidienne

TOURNER

- Assurez-vous que le capuchon est fermé.
- **TOURNEZ** la base transparente dans la direction des flèches sur l'étiquette jusqu'à ce qu'un **déclic** se fasse entendre (un demi-tour).



OUVRIR

- **OUVREZ** complètement le capuchon.



PRESSER

- Expirez lentement et complètement.
- Placez vos lèvres autour de l'extrémité de l'embout buccal en prenant soin de ne pas couvrir les prises d'air.
- Tout en inspirant lentement et profondément par la bouche, **APPUYEZ** sur le bouton d'activation et continuez à inspirer.
- Retenez votre souffle pendant 10 secondes ou aussi longtemps que vous le pouvez.

**Pour prendre votre deuxième bouffée, répétez les étapes TOURNER, OUVRIR et PRESSER (TOP) encore une fois.
Fermez le capuchon.**



Réponses aux questions fréquentes

La cartouche n'est pas suffisamment enfoncée dans l'inhalateur :

L'indicateur de doses sur l'inhalateur SPIRIVA RESPIMAT arrive trop rapidement à zéro :

Avez-vous accidentellement tourné la base transparente avant d'insérer la cartouche?

Ouvrez le capuchon, appuyez sur le bouton d'activation, puis insérez la cartouche.

Avez-vous utilisé SPIRIVA RESPIMAT conformément aux directives (2 bouffées une fois par jour)? Votre inhalateur SPIRIVA RESPIMAT devrait durer 30 jours si vous prenez 2 bouffées une fois par jour. Le format échantillon/hospitalier devrait durer 14 jours si vous prenez 2 bouffées une fois par jour.

Avez-vous inséré l'extrémité plus large de la cartouche en premier? Insérez l'extrémité étroite de la cartouche en premier.

Avez-vous tourné la base transparente avant d'insérer la cartouche? L'indicateur de doses compte une dose chaque fois que la base transparente est tournée, peu importe si la cartouche est insérée ou non.

Avez-vous souvent vaporisé la bruine dans l'air pour vérifier si l'inhalateur SPIRIVA RESPIMAT fonctionnait? Une fois que vous avez préparé votre inhalateur SPIRIVA RESPIMAT, il n'est plus nécessaire de libérer des doses dans l'air si vous l'utilisez tous les jours.

Avez-vous inséré la cartouche dans un inhalateur SPIRIVA RESPIMAT usagé? Vous devez toujours insérer une nouvelle cartouche dans un **NOUVEL** inhalateur SPIRIVA RESPIMAT.

Le bouton d'activation ne peut pas être enfoncé :

Mon inhalateur SPIRIVA RESPIMAT ne vaporise pas de bruine :

Avez-vous tourné la base transparente? Si vous ne l'avez pas fait, tournez la base transparente d'un mouvement continu jusqu'à ce qu'un déclic se fasse entendre (un demi-tour).

Avez-vous inséré la cartouche? Si vous ne l'avez pas fait, insérez la cartouche.

L'indicateur de doses sur l'inhalateur SPIRIVA RESPIMAT indique-t-il zéro? L'inhalateur SPIRIVA RESPIMAT se verrouille une fois que 60 bouffées (30 doses) ont été prises. Le format échantillon/hospitalier de l'inhalateur se verrouille une fois que 28 bouffées (14 doses) ont été prises. Vous devez alors préparer et utiliser un nouvel inhalateur SPIRIVA RESPIMAT.

Avez-vous répété les étapes Tourner, Ouvrir, Presser (TOP) moins de trois fois après avoir inséré la cartouche? Répétez les étapes TOP (Tourner, Ouvrir, Presser) à trois reprises après avoir inséré la cartouche, conformément aux étapes 4 à 6 dans la section « Préparation avant la première utilisation ».

L'indicateur de doses sur l'inhalateur SPIRIVA RESPIMAT indique-t-il 0? Si l'indicateur indique 0, vous avez utilisé toutes les doses du médicament et l'inhalateur est verrouillé.

Une fois que votre inhalateur SPIRIVA RESPIMAT est assemblé, ne retirez pas la base transparente ni la cartouche. Vous devez toujours insérer une nouvelle cartouche dans un **NOUVEL** inhalateur SPIRIVA RESPIMAT.

La base transparente ne tourne pas :

Mon inhalateur SPIRIVA RESPIMAT vaporise la bruine automatiquement :

Avez-vous déjà tourné la base transparente? Si la base transparente a déjà été tournée, suivez les étapes « OUVRIR » et « PRESSER » dans la section « Utilisation quotidienne » pour prendre votre dose.

Le capuchon était-il ouvert lorsque vous avez tourné la base transparente? Fermez le capuchon, puis tournez la base transparente.

L'indicateur de doses sur l'inhalateur SPIRIVA RESPIMAT indique-t-il zéro? L'inhalateur SPIRIVA RESPIMAT se verrouille une fois que 60 bouffées (30 doses) ont été prises. Le format échantillon/hospitalier de l'inhalateur se verrouille une fois que 28 bouffées (14 doses) ont été prises. Vous devez alors préparer et utiliser un nouvel inhalateur SPIRIVA RESPIMAT.

Avez-vous appuyé sur le bouton d'activation en tournant la base transparente? Fermez le capuchon de façon à couvrir le bouton d'activation, puis tournez la base transparente.

Avez-vous cessé de tourner la base transparente avant d'entendre le déclic? Tournez la base transparente d'un mouvement continu jusqu'à ce qu'un déclic se fasse entendre (un demi-tour).