

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

PrINSPIOLTO® RESPIMAT®

Tiotropium (sous forme de bromure de tiotropium monohydraté) et olodatérol (sous forme de chlorhydrate d'olodatérol)
Solution pour inhalation

2,5 mcg/2,5 mcg par actionnement

Cartouche INSPIOLTO® RESPIMAT® à utiliser seulement avec l'inhalateur INSPIOLTO® RESPIMAT®

Association de bronchodilatateurs
Antagoniste muscarinique à longue durée d'action (AMLA) et bêta₂-agoniste à longue durée d'action (BALA)

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

Date de préparation :
14 novembre 2019

www.boehringer-ingelheim.ca

Numéro de contrôle de la soumission : 223910

Inspiolto® est une marque déposée utilisée sous licence de Boehringer Ingelheim International GmbH.
Respimat® est une marque déposée utilisée sous licence de Boehringer Ingelheim International GmbH.

BICL # : 0287-04

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 | 3 |
| MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS | 4 |
| EFFETS INDÉSIRABLES | 10 |
| INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES | 14 |
| POSOLOGIE ET ADMINISTRATION..... | 16 |
| SURDOSAGE..... | 18 |
| MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE | 19 |
| ENTREPOSAGE ET STABILITÉ | 28 |
| INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION | 29 |
| FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT | 29 |
| | |
| PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES..... | 31 |
| RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES | 31 |
| ESSAIS CLINIQUES | 33 |
| PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE | 39 |
| TOXICOLOGIE | 39 |
| RÉFÉRENCES | 48 |
| | |
| PARTIE III : RENSEIGNEMENTS AUX CONSOMMATEURS | 49 |

PrINSPIOLTO® RESPIMAT®

Tiotropium (sous forme de bromure de tiotropium monohydraté) et olodatérol (sous forme de chlorhydrate d'olodatérol)
Solution pour inhalation

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

| Voie d'administration | Forme posologique et concentration | Ingrédients non médicinaux |
|-----------------------|---|---|
| Inhalation orale | Solution pour inhalation. Chaque actionnement libère 2,5 mcg de tiotropium (sous forme de bromure de tiotropium monohydraté) et 2,5 mcg d'olodatérol (sous forme de chlorhydrate d'olodatérol) par l'embout buccal. | Chlorure de benzalkonium, édétate disodique, eau purifiée et acide chlorhydrique. |

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

INSPIOLTO RESPIMAT (bromure de tiotropium monohydraté et chlorhydrate d'olodatérol), une association de médicaments composée d'un antagoniste muscarinique à longue durée d'action (AMLA) et d'un bêta₂-agoniste à longue durée d'action (BALA), est indiqué, à raison d'une prise par jour, pour le traitement bronchodilatateur d'entretien à long terme de l'obstruction des voies respiratoires chez les patients atteints de maladie pulmonaire obstructive chronique (MPOC), y compris la bronchite chronique et l'emphysème.

INSPIOLTO RESPIMAT n'est pas indiqué pour le soulagement d'une intensification aiguë de la MPOC.

INSPIOLTO RESPIMAT n'est pas indiqué dans l'asthme. L'innocuité et l'efficacité d'INSPIOLTO RESPIMAT dans l'asthme n'ont pas été établies (voir [CONTRE-INDICATIONS](#) et [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités](#)).

Personnes âgées (>65 ans) :

Les patients âgés peuvent utiliser INSPIOLTO RESPIMAT à la dose recommandée. Aucun ajustement de dose n'est nécessaire.

Enfants (<18 ans) :

INSPIOLTO RESPIMAT ne doit pas être utilisé chez les patients de moins de 18 ans.

CONTRE-INDICATIONS

INSPIOLTO RESPIMAT (bromure de tiotropium monohydraté et chlorhydrate d'olodatérol) est contre-indiqué chez les patients qui présentent une hypersensibilité au bromure de tiotropium monohydraté, au chlorhydrate d'olodatérol ou à l'un des excipients du produit (voir la section [FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT](#)).

INSPIOLTO RESPIMAT est également contre-indiqué chez les patients qui présentent des antécédents d'hypersensibilité à l'atropine ou à ses dérivés, p. ex. l'ipratropium.

Tous les BALA sont contre-indiqués dans l'asthme en l'absence d'un traitement antiasthmatique d'entretien à long terme (voir [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)). INSPIOLTO RESPIMAT n'est pas indiqué dans le traitement de l'asthme.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

MISE EN GARDE : MORTALITÉ LIÉE À L'ASTHME

Les bêta₂-agonistes à longue durée d'action (BALA) augmentent le risque de mortalité liée à l'asthme. Lors d'une vaste étude contrôlée par placebo menée aux États-Unis et qui visait à comparer l'innocuité d'un autre BALA (salmétérol) à celle d'un placebo en appoint au traitement antiasthmatique habituel, les décès liés à l'asthme ont été plus nombreux chez les patients qui prenaient du salmétérol. On estime qu'il s'agit là d'un effet de classe des BALA, dont fait partie l'olodatérol, un des ingrédients actifs d'INSPIOLTO RESPIMAT.

INSPIOLTO RESPIMAT n'est indiqué que dans la MPOC. L'innocuité et l'efficacité d'INSPIOLTO RESPIMAT n'ont pas été établies chez les patients asthmatiques. INSPIOLTO RESPIMAT n'est pas indiqué dans le traitement de l'asthme.

Généralités

Il ne faut pas utiliser INSPIOLTO RESPIMAT plus d'une fois par jour.

Ne pas utiliser dans l'asthme

INSPIOLTO RESPIMAT n'est indiqué que dans la MPOC. Comme on ne dispose pas de données à long terme sur son innocuité et son efficacité dans l'asthme, INSPIOLTO RESPIMAT ne doit pas être utilisé dans le traitement de l'asthme.

Il est établi que les bêta₂-agonistes à longue durée d'action peuvent accroître le risque de mortalité liée à l'asthme. Lors d'une vaste étude contrôlée par placebo de 28 semaines menée aux États-Unis et qui visait à comparer l'innocuité d'un bêta₂-agoniste à longue durée d'action (salmétérol) pris 2 fois par jour à celle d'un placebo, en appoint au traitement antiasthmatique habituel, les décès liés à l'asthme ont été plus nombreux chez les patients qui recevaient du salmétérol (13 des 13 176 patients

sous salmétérol par rapport à 3 des 13 179 témoins sous placebo; risque relatif [RR] : 4,37; intervalle de confiance [IC] à 95 % : 1,25, 15,34). Le risque accru de mortalité liée à l'asthme peut constituer un effet de classe des bêta₂-agonistes à longue durée d'action, dont fait partie l'olodatérol, l'un des ingrédients actifs d'INSPIOLTO RESPIMAT. On n'a pas mené d'étude en bonne et due forme pour déterminer s'il y a une hausse de la mortalité liée à l'asthme chez les patients traités par INSPIOLTO RESPIMAT.

Bronchospasme aigu

INSPIOLTO RESPIMAT n'est pas indiqué pour le traitement des épisodes aigus de bronchospasme (c'est-à-dire en traitement de secours). INSPIOLTO RESPIMAT n'a pas été étudié dans le soulagement des symptômes aigus, et le patient ne doit pas prendre de doses supplémentaires à cette fin. Pour traiter les symptômes aigus, on doit recourir à un bêta₂-agoniste pour inhalation à courte durée d'action. Par ailleurs, on ne doit pas instaurer un traitement par INSPIOLTO RESPIMAT en présence d'une MPOC qui se détériore de façon marquée et rapide, situation pouvant mettre en jeu le pronostic vital. INSPIOLTO RESPIMAT est un traitement qui ne convient pas en pareille situation.

Le médecin qui prescrit INSPIOLTO RESPIMAT devrait veiller à ce que son patient ait également à sa disposition un bronchodilatateur pour inhalation à courte durée d'action pour le traitement des symptômes soudains de MPOC qui pourraient se manifester malgré l'utilisation univoquotidienne régulière d'INSPIOLTO RESPIMAT.

Lorsqu'il entreprend un traitement par INSPIOLTO 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 et réserver ce médicament au soulagement de symptômes respiratoires aigus.

La MPOC peut se détériorer rapidement, en quelques heures, ou sur une plus longue période, soit plusieurs jours voire plus. Si INSPIOLTO 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 bêta₂-agoniste à courte durée d'action plus souvent que d'habitude, c'est peut-être parce 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 d'INSPIOLTO RESPIMAT au-delà de la dose recommandée ne convient pas dans cette situation.

Utilisation excessive d'INSPIOLTO RESPIMAT et utilisation avec des BALA et des AMLA

À l'instar d'autres bronchodilatateurs en inhalation, INSPIOLTO RESPIMAT doit être utilisé conformément aux recommandations posologiques, pas plus souvent ni à plus forte dose. On ne doit pas administrer INSPIOLTO RESPIMAT en concomitance avec d'autres médicaments renfermant des bêta₂-agonistes à longue durée d'action ou des antagonistes muscariniques à courte ou à longue durée d'action (p. ex., ipratropium, tiotropium, glycopyrronium, aclidinium, uméclidinium) étant donné qu'un surdosage peut survenir (voir la section [INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#)).

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

Les effets d'INSPIOLTO RESPIMAT sur la capacité de réaliser des tâches nécessitant un certain jugement ou des habiletés motrices ou cognitives n'ont pas été étudiés. La survenue d'étourdissements ou de vision trouble peut nuire à la capacité de conduire ou à faire fonctionner de la machinerie.

Effets anticholinergiques

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

Aggravation du glaucome à angle fermé

INSPIOLTO RESPIMAT doit être utilisé avec précaution chez les patients atteints de glaucome à angle fermé. Les patients doivent 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 doivent être attentifs aux signes et aux symptômes d'un épisode aigu 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). Indiquer aux patients 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

INSPIOLTO RESPIMAT doit être utilisé avec précaution chez les patients présentant une rétention urinaire. Les prescripteurs et les patients doivent 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.

Effets cardiovasculaires

INSPIOLTO RESPIMAT est une association de médicaments composée d'un bêta₂-agoniste à longue durée d'action (olodatérol) et d'un antagoniste muscarinique à longue durée d'action (tiotropium). Des effets cardiovasculaires, comme les arythmies cardiaques, p. ex. fibrillation auriculaire et tachycardie, peuvent être observés après l'administration d'agents sympathomimétiques et d'antagonistes des récepteurs muscariniques, y compris INSPIOLTO RESPIMAT. Ces manifestations peuvent imposer l'arrêt du traitement.

Des effets cardiovasculaires d'importance clinique ainsi que des décès ont été signalés en association avec l'utilisation excessive de médicaments sympathomimétiques en inhalation. Des effets cardiovasculaires, comme la tachycardie, l'arythmie, les palpitations, l'ischémie myocardique, l'angine de poitrine, l'hypertension ou l'hypotension, ont été associés à l'utilisation de bêta₂-agonistes. En outre, on sait que les bêta₂-agonistes peuvent altérer le tracé de l'électrocardiogramme (ECG), par exemple, aplatissement de l'onde T, allongement de l'intervalle QTc ou sous-décalage du segment ST. Par conséquent, il faut faire preuve de prudence lorsqu'on prescrit INSPIOLTO RESPIMAT, ou tout produit contenant des bêta₂-agonistes, à des patients atteints de troubles cardiovasculaires, en particulier d'insuffisance coronarienne, d'infarctus du myocarde aigu, d'arythmie cardiaque, de myocardiopathie obstructive hypertrophique et d'hypertension.

Fréquence cardiaque

Tout comme d'autres bêta₂-agonistes, l'olodatérol peut provoquer chez certains patients des effets cardiovasculaires ayant une portée clinique significative, à savoir une augmentation de la fréquence cardiaque, une augmentation de la tension artérielle systolique ou diastolique, ou une arythmie cardiaque, comme une fibrillation auriculaire, une tachycardie supraventriculaire et des extrasystoles. Ces manifestations peuvent imposer l'arrêt du traitement par INSPIOLTO RESPIMAT.

Intervalle QTc

Comme tout autre bêta₂-agoniste, il est recommandé de faire preuve de prudence en cas d'utilisation d'INSPIOLTO RESPIMAT chez des patients qui présentent des antécédents connus d'allongement de l'intervalle QTc, des facteurs de risque de torsade de pointes (p. ex. hypokaliémie), ou à des patients qui reçoivent des médicaments connus pour allonger l'intervalle QTc (voir la section [INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Médicaments connus pour prolonger l'intervalle QTc](#)).

Hypokaliémie

Les bêta₂-agonistes peuvent entraîner une hypokaliémie marquée chez certains patients, laquelle peut provoquer des effets cardiovasculaires indésirables (voir la section [MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacodynamie](#)). La diminution du taux de potassium sérique est généralement temporaire et ne nécessite pas l'administration de suppléments. INSPIOLTO RESPIMAT doit être utilisé avec prudence chez les patients ayant une prédisposition à un taux de potassium sérique bas. En cas de MPOC grave, l'hypoxie et les traitements concomitants peuvent accentuer l'hypokaliémie (voir la section [INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#)) et, de ce fait, rendre le patient plus à risque d'arythmie cardiaque.

Les diminutions cliniquement importantes du taux de potassium sérique ont été peu fréquentes au cours des études cliniques comportant l'utilisation prolongée d'INSPIOLTO RESPIMAT, les taux étant semblables à ceux obtenus sous tiotropium ou olodatérol.

Système endocrinien et métabolisme

Troubles coexistants

On doit se montrer prudent lorsqu'on prescrit INSPIOLTO RESPIMAT, tout comme d'autres médicaments contenant des amines sympathomimétiques, à des patients atteints de troubles convulsifs ou de thyrotoxicose, de même qu'à des patients qui répondent de manière particulièrement marquée aux amines sympathomimétiques. On a, en effet, signalé l'aggravation d'un diabète sucré et d'une acidocétose préexistants après l'administration de salbutamol, un bêta₂-agoniste apparenté, par voie intraveineuse.

Hyperglycémie

L'inhalation de fortes doses d'un bêta₂-agoniste peut provoquer une hausse de la glycémie. La glycémie doit être surveillée plus étroitement chez les patients diabétiques dès l'instauration du traitement par INSPIOLTO RESPIMAT. INSPIOLTO RESPIMAT n'a pas fait l'objet d'études chez des patients dont le diabète sucré n'était pas maîtrisé.

Troubles respiratoires

Chlorure de benzalkonium

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

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

Bronchospasme paradoxal

À l'instar d'autres traitements en inhalation, INSPIOLTO RESPIMAT peut déclencher un bronchospasme paradoxal susceptible de mettre en danger la vie du patient. Si un tel bronchospasme se produit, on doit mettre fin immédiatement au traitement par INSPIOLTO RESPIMAT et le remplacer par un autre traitement.

Réaction d'hypersensibilité

Comme c'est le cas pour tous les médicaments, une réaction d'hypersensibilité peut survenir immédiatement après l'administration d'INSPIOLTO RESPIMAT.

S'il survient des signes de réaction allergique (en particulier de la difficulté à respirer ou à avaler et une enflure de la langue, des lèvres ou du visage, des urticaires ou une éruption cutanée), on doit mettre fin immédiatement au traitement par INSPIOLTO RESPIMAT et le remplacer par un autre traitement. INSPIOLTO RESPIMAT NE doit PAS être utilisé de nouveau chez un patient qui a eu une réaction d'hypersensibilité (voir la section [CONTRE-INDICATIONS](#)).

Effets ophtalmologiques

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

Populations particulières

Femmes enceintes :

Les données sur l'utilisation du tiotropium chez la femme enceinte sont limitées. Il n'existe aucune donnée clinique sur l'exposition à l'olodatérol pendant la grossesse.

Les données précliniques du tiotropium n'indiquent pas d'effets néfastes directs ni indirects en ce qui concerne la toxicité pour la reproduction à des doses pertinentes sur le plan clinique.

Les données précliniques de l'olodatérol ont révélé des effets typiques des bêta₂-agonistes à des multiples élevés des doses thérapeutiques (voir la section [TOXICOLOGIE](#)).

INSPIOLTO RESPIMAT ne doit être utilisé au cours de la grossesse que si les bienfaits escomptés chez la mère justifient le risque possible pour le fœtus. Les femmes doivent être avisées de communiquer avec leur médecin si elles deviennent enceintes alors qu'elles prennent INSPIOLTO RESPIMAT.

Travail et accouchement :

Aucune étude adéquate et bien contrôlée n'a été menée chez l'humain pour étudier les effets du tiotropium et de l'olodatérol, seuls ou en association, pendant le travail et l'accouchement. Étant donné qu'il est possible que les bêta₂-agonistes inhibent la contractilité utérine, INSPIOLTO RESPIMAT ne doit être utilisé au cours du travail que si les bienfaits escomptés justifient les risques possibles.

Allaitement :

Il n'y a pas de données cliniques sur l'effet du tiotropium et/ou de l'olodatérol chez les femmes qui allaitent.

Dans les études réalisées chez l'animal, le tiotropium et l'olodatérol et/ou leurs métabolites ont tous deux été détectés dans le lait de rates en lactation, mais on ignore si le tiotropium et/ou l'olodatérol passent dans le lait maternel chez l'humain. Par conséquent, l'utilisation d'INSPIOLTO RESPIMAT par des femmes qui allaitent ne doit être envisagée que si les bienfaits escomptés pour la mère l'emportent sur les risques possibles pour le nourrisson.

Fertilité :

Il n'y a pas de données cliniques sur la fertilité pour le tiotropium et l'olodatérol ou l'association des deux composants. Aucun signe d'effet indésirable sur la fertilité n'a été observé dans le cadre d'études réalisées chez l'animal avec les composants individuels tiotropium et olodatérol (voir la section [TOXICOLOGIE](#)).

Enfants (<18 ans) :

INSPIOLTO RESPIMAT ne doit pas être utilisé chez les patients de moins de 18 ans. L'innocuité et l'efficacité d'INSPIOLTO RESPIMAT n'ont pas été établies chez les enfants.

Personnes âgées (>65 ans) :

Selon les données disponibles, aucun ajustement de la posologie d'INSPIOLTO RESPIMAT n'est nécessaire chez les patients âgés.

Insuffisance hépatique :

INSPIOLTO RESPIMAT contient de l'olodatérol, qui est principalement métabolisé dans le foie. Les patients présentant une atteinte hépatique légère ou modérée peuvent utiliser INSPIOLTO RESPIMAT à la dose recommandée.

Il n'existe aucune donnée sur l'utilisation de l'olodatérol chez les patients présentant une atteinte hépatique grave.

Insuffisance rénale :

Comme c'est le cas avec tous les médicaments excrétés principalement par voie rénale, INSPIOLTO RESPIMAT doit être utilisé uniquement si les bienfaits escomptés l'emportent sur les risques possibles chez les patients présentant une atteinte rénale modérée ou grave (clairance de la créatinine <50 mL/min). Ces patients doivent être surveillés étroitement pour déceler l'apparition possible d'effets indésirables du médicament (voir la section [MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE](#)).

Surveillance et analyses de laboratoire

Les bêta₂-agonistes peuvent entraîner une hypokaliémie marquée chez certains patients, laquelle peut provoquer des effets cardiovasculaires indésirables (voir la section [MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE](#), [Pharmacodynamie](#)). La diminution du taux de potassium sérique est généralement temporaire et ne nécessite pas l'administration de suppléments. En cas de MPOC grave, l'hypoxie et les traitements concomitants peuvent accentuer l'hypokaliémie (voir la section [INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#)) et, de ce fait, rendre le patient plus à risque d'arythmie cardiaque. On recommande par conséquent de surveiller le taux de potassium sérique chez les patients ayant une prédisposition à un taux de potassium sérique bas.

En raison de l'effet hyperglycémiant observé avec d'autres bêta₂-agonistes, il est recommandé de surveiller davantage la glycémie chez les patients diabétiques.

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

EFFETS INDÉSIRABLES

Aperçu des effets indésirables du médicament

Les bêta₂-agonistes à longue durée d'action comme l'olodatérol, un des ingrédients actifs d'INSPIOLTO RESPIMAT, augmentent le risque de mortalité liée à l'asthme. INSPIOLTO RESPIMAT n'est pas indiqué dans le traitement de l'asthme (voir l'encadré [MISE EN GARDE](#) et la section [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

INSPIOLTO RESPIMAT est une association de médicaments composée d'un antagoniste muscarinique à longue durée d'action et d'un bêta₂-agoniste à longue durée d'action. On s'attend à ce que les effets indésirables d'INSPIOLTO RESPIMAT soient semblables à ceux qui sont associés aux autres antagonistes muscariniques et bêta₂-agonistes.

Les effets indésirables associés au tiotropium sont semblables à ceux qui sont associés aux autres bronchodilatateurs anticholinergiques et peuvent comprendre des effets cardiovasculaires (arythmies auriculaires et tachycardie), des troubles de la vision (p. ex. vision trouble), une dysurie, une

rétenion urinaire, des troubles gastro-intestinaux (p. ex. constipation et sécheresse buccale), une toux et des réactions d'hypersensibilité immédiate (urticaires, éruption cutanée, bronchospasme, œdème, œdème de Quincke, et choc anaphylactique ou réaction anaphylactique). Bon nombre des effets indésirables mentionnés peuvent être attribués aux propriétés anticholinergiques du bromure de tiotropium.

Les effets indésirables qui ont été associés à d'autres bêta₂ agonistes incluent : tachycardie, arythmie, palpitations, ischémie myocardique, angine de poitrine, hypertension ou hypotension, tremblements, céphalée, nervosité, insomnie, étourdissements, sécheresse buccale, nausées, spasmes musculaires, fatigue, malaises, hypokaliémie, hyperglycémie, acidose métabolique et réactions d'hypersensibilité immédiate.

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 doivent 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.

Le programme d'essais cliniques sur INSPIOLTO RESPIMAT comprenait 7 151 sujets atteints de MPOC répartis entre : 2 essais contrôlés par témoin actif de 52 semaines, 1 essai contrôlé par placebo de 12 semaines, 3 essais croisés contrôlés par placebo de 6 semaines et 4 essais supplémentaires de plus courte durée. Au total, 1 988 sujets ont reçu au moins 1 dose d'INSPIOLTO RESPIMAT. Les effets indésirables observés durant les essais d'une durée ≤12 semaines étaient en accord avec ceux observés dans les essais de 52 semaines qui formaient la base de données principale sur l'innocuité.

La base de données principale sur l'innocuité se composait de données groupées provenant des 2 essais cliniques de confirmation contrôlés par témoin actif, à double insu et à groupes parallèles de 52 semaines. Ces essais comprenaient 5 162 adultes de 40 ans et plus atteints de MPOC (72,9 % d'hommes et 27,1 % de femmes). Parmi ces patients, 1 029 ont été traités par INSPIOLTO RESPIMAT une fois par jour. Le groupe sous INSPIOLTO RESPIMAT était composé en majeure partie de sujets de race blanche (71,1 %) dont l'âge moyen était de 63,8 ans et dont le VEMS moyen au départ était 43,2 % de la valeur prédite. Dans ces deux essais, du tiotropium à 5 mcg et de l'olodatérol à 5 mcg ont été employés comme témoins actifs et aucun placebo n'a été utilisé.

Dans ces deux essais cliniques, 74 % des patients sous INSPIOLTO RESPIMAT ont signalé un effet indésirable contre 76,6 % et 73,3 % dans les groupes sous olodatérol à 5 mcg et tiotropium à 5 mcg, respectivement. La proportion de patients ayant arrêté le traitement à cause d'un effet indésirable était de 7,4 % pour les patients traités par INSPIOLTO RESPIMAT contre 9,9 % et 9,0 % pour les patients traités par olodatérol à 5 mcg et tiotropium à 5 mcg. L'effet indésirable constituant la cause la plus fréquente de l'arrêt du traitement était l'aggravation de la MPOC.

Le Tableau 1 fait état de tous les effets indésirables survenus à une fréquence ≥ 1 % dans le groupe de traitement INSPIOLTO RESPIMAT.

Tableau 1 : Effets indésirables du médicament ayant une fréquence supérieure ou égale à (\geq) 1 % chez les patients atteints de MPOC sous INSPIOLTO RESPIMAT : données groupées provenant des 2 essais cliniques contrôlés par témoin actif et à double insu de 52 semaines réalisés chez des patients de 40 ans et plus atteints de MPOC

| Traitement | INSPIOLTO Respimat (1 fois par jour) n=1 029 n (%) | Tiotropium à 5 mcg (1 fois par jour) n=1 033 n (%) | Olodatérol à 5 mcg (1 fois par jour) n=1038 n (%) |
|---|--|--|---|
| Systèmes et appareils (effet indésirable du médicament) | | | |
| Infections et infestations | | | |
| Rhinopharyngite | 128 (12,4) | 121 (11,7) | 131 (12,6) |
| Infection des voies respiratoires supérieures | 54 (5,2) | 57 (5,5) | 56 (5,4) |
| Bronchite | 31 (3,0) | 23 (2,2) | 33 (3,2) |
| Infection des voies urinaires | 22 (2,1) | 30 (2,9) | 13 (1,3) |
| Sinusite | 21 (2,0) | 13 (1,3) | 18 (1,7) |
| Candidose oropharyngée | 11 (1,1) | 4 (0,4) | 10 (1,0) |
| Troubles du système nerveux | | | |
| Étourdissements | 18 (1,7) | 16 (1,5) | 14 (1,3) |
| Troubles vasculaires | | | |
| Hypertension | 30 (2,9) | 30 (2,9) | 48 (4,6) |
| Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux | | | |
| Toux | 40 (3,9) | 45 (4,4) | 31 (3,0) |
| Douleur oropharyngée | 10 (1,0) | 16 (1,5) | 17 (1,6) |
| Dysphonie | 10 (1,0) | 11 (1,1) | 9 (0,9) |
| Troubles gastro-intestinaux | | | |
| Diarrhée | 24 (2,3) | 27 (2,6) | 33 (3,2) |
| Constipation | 13 (1,3) | 16 (1,5) | 16 (1,5) |
| Sécheresse buccale (généralement légère) | 16 (1,6) | 19 (1,8) | 10 (1,0) |
| Troubles généraux et troubles associés au point d'administration | | | |
| Œdème périphérique | 14 (1,4) | 16 (1,5) | 15 (1,4) |
| Fatigue | 11 (1,1) | 8 (0,8) | 13 (1,3) |
| Troubles musculosquelettiques et du tissu conjonctif | | | |
| Dorsalgie | 37 (3,6) | 19 (1,8) | 35 (3,4) |
| Arthralgie | 18 (1,7) | 13 (1,3) | 14 (1,3) |

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

Infections et infestations : infection des voies respiratoires inférieures

Troubles du métabolisme et de la nutrition : déshydratation

Troubles du système nerveux : insomnie

Troubles oculaires : augmentation de la pression intraoculaire, glaucome, vision trouble

Troubles cardiaques : palpitations, tachycardie, fibrillation auriculaire, tachycardie supraventriculaire, extrasystoles ventriculaires

Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux : épistaxis, pharyngite, laryngite, bronchospasme

Troubles gastro-intestinaux : stomatite, gingivite, glossite, dysphagie, reflux gastro-œsophagien pathologique, obstruction intestinale, y compris iléus paralytique

Troubles de la peau et du tissu sous-cutané : éruption cutanée, prurit, urticaires, infection cutanée, ulcère cutané, sécheresse de la peau, hypersensibilité (y compris les réactions immédiates) et œdème de Quincke

Troubles musculosquelettiques et du tissu conjonctif : enflure des articulations, myalgie, spasmes musculaires

Troubles rénaux et urinaires : rétention urinaire (généralement chez les hommes présentant des facteurs de prédisposition), dysurie

Troubles généraux et troubles associés au point d'administration : asthénie

Investigations : allongement de l'intervalle QT à l'électrocardiogramme

Bon nombre des effets indésirables mentionnés peuvent être attribués aux propriétés anticholinergiques du tiotropium ou aux propriétés bêta-adrénergiques de l'olodatérol, les composants d'INSPIOLTO RESPIMAT.

Effets indésirables du médicament signalés après la commercialisation du produit

Les données de pharmacovigilance ne révèlent actuellement aucun effet indésirable additionnel avec INSPIOLTO RESPIMAT outre ceux énumérés à la section Effets indésirables du médicament signalés au cours des essais cliniques.

Les effets indésirables suivants ont été signalés à l'échelle mondiale lors de l'utilisation de SPIRIVA RESPIMAT et d'une autre préparation de tiotropium, SPIRIVA® HandiHaler® (bromure de

tiotropium, poudre pour inhalation), capsules pour inhalation orale : Troubles oculaires : glaucome, augmentation de la pression intraoculaire, vision trouble; Troubles cardiaques : fibrillation auriculaire, tachycardie, tachycardie supraventriculaire; Troubles respiratoires : bronchospasme; Troubles gastro-intestinaux : glossite, stomatite; Troubles du métabolisme et de la nutrition : déshydratation; Troubles du système nerveux : insomnie; Troubles cutanés et du système immunitaire : hypersensibilité (y compris les réactions immédiates), urticaires. Étant donné que ces réactions sont signalées volontairement par un nombre indéterminé de patients, il n'est pas possible d'estimer leur fréquence de manière fiable ni d'établir un lien de causalité avec l'exposition médicamenteuse.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Interactions médicament-médicament

Des études sur les interactions médicamenteuses ont été menées à l'aide des composants individuels olodatérol et tiotropium. Aucune étude spécifique sur les interactions médicamenteuses n'a été réalisée pour INSPIOLTO RESPIMAT.

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 (consulter la section [MÉTABOLISME](#)). Le tiotropium n'inhibe pas les isoenzymes 1A1, 1A2, 2B6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 et 3A4 du cytochrome P450, et ce, même à des concentrations supratherapeutiques; 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, INSPIOLTO RESPIMAT a été utilisé dans le cadre d'études cliniques sur le traitement de la MPOC en association avec d'autres médicaments d'usage courant, y compris des bêta-agonistes à courte durée d'action, des méthylxanthines et des corticostéroïdes oraux et pour inhalation. Selon les résultats d'innocuité observés, l'utilisation de ces agents en association avec INSPIOLTO RESPIMAT n'est pas contre-indiquée.

L'utilisation 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. Par conséquent, l'utilisation à long terme d'autres médicaments anticholinergiques en association avec INSPIOLTO RESPIMAT n'est pas recommandée.

Médicaments connus pour allonger l'intervalle QTc

Tout comme les autres médicaments contenant des bêta₂-agonistes, INSPIOLTO RESPIMAT doit être utilisé avec prudence chez les patients traités par des inhibiteurs de la monoamine-oxydase, des antidépresseurs tricycliques ou des médicaments connus pour allonger l'intervalle QT, car il risque de potentialiser l'effet de ces agents sur l'intervalle QT. Les médicaments connus pour allonger l'intervalle QT peuvent augmenter le risque d'arythmie ventriculaire (voir les sections [MISES EN](#)

GARDE ET PRÉCAUTIONS et MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE).

Agents sympathomimétiques

La prise concomitante d'autres sympathomimétiques (seuls ou en traitement d'association) peut potentialiser les effets indésirables d'INSPIOLTO RESPIMAT (voir la section [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

Traitements entraînant une hypokaliémie

Les agonistes des récepteurs bêta₂-adrénergiques ont été associés à des réductions des taux de potassium sériques. La prise concomitante de dérivés de la xanthine, de stéroïdes ou de diurétiques d'épargne potassique peut potentialiser l'effet hypokaliémiant des agonistes des récepteurs adrénergiques (voir la section [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hypokaliémie](#)).

Bêta-bloquants

Les bêta-bloquants peuvent affaiblir ou entraver l'effet de l'olodatérol. Par conséquent, INSPIOLTO RESPIMAT ne doit pas être utilisé en concomitance avec des bêta-bloquants (y compris des gouttes ophtalmiques) à moins que leur utilisation soit absolument nécessaire. Dans ce contexte, les bêta-bloquants cardiosélectifs pourraient être envisagés, bien qu'ils doivent être utilisés avec prudence.

Interactions pharmacocinétiques

Dans une étude sur les interactions médicamenteuses avec l'olodatérol utilisant le kétoconazole, un puissant inhibiteur à la fois du CYP et de la glycoprotéine P (P-gp), une augmentation de l'exposition générale à l'olodatérol de 1,7 fois a été observée. Aucun problème relatif à l'innocuité n'a été mis en évidence dans des études cliniques d'une durée allant jusqu'à un an et portant sur l'olodatérol à des doses pouvant atteindre le double de la dose thérapeutique recommandée. Aucun ajustement de la dose d'INSPIOLTO RESPIMAT n'est nécessaire.

Interactions médicament-médicament

Des études sur les interactions médicamenteuses avec l'olodatérol ont été menées à l'aide du fluconazole comme modèle d'inhibiteur du CYP2C9 et du kétoconazole comme puissant inhibiteur de la P-gp et du CYP3A.

Tableau 2 : Interactions médicament-médicament établies ou possibles

| Médicament | Réf. | Effet | Commentaire clinique |
|---|------|---|--|
| Fluconazole (inhibiteur du CYP 2C9) | EC | L'utilisation concomitante de 400 mg de fluconazole 1 fois par jour pendant 14 jours n'a eu aucun effet pertinent sur l'exposition générale à l'olodatérol. | Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire. |
| Kétoconazole (inhibiteur de la P-gp et du CYP) | EC | L'utilisation concomitante de 400 mg de kétoconazole 1 fois par jour pendant 14 jours a augmenté la C_{max} de l'olodatérol de 66 % et son ASC_{0-1} de 68 %. | Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire. Il convient de faire preuve de prudence en présence d'un traitement concomitant. |
| Inhibiteurs de la P-gp | T | L'utilisation concomitante peut entraîner une augmentation de la C_{max} et de l' ASC_{0-1} de l'olodatérol. | Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire. Il convient de faire preuve de prudence en présence d'un traitement concomitant. |
| Légende : EC = essai clinique; T = théorique | | | |

Interactions médicament-aliment

Aucune étude sur les interactions alimentaires n'a été menée car tout effet alimentaire possible sur l'exposition générale à l'olodatérol et au tiotropium est considéré comme dénué de pertinence sur le plan de l'efficacité, de la tolérabilité et de l'innocuité.

Interactions médicament-mode de vie

Les effets sur la capacité de conduire un véhicule ou de faire fonctionner des machines n'ont pas été étudiés.

Toutefois, les patients doivent être avisés que des étourdissements et une vision trouble ont été déclarés avec l'utilisation d'INSPIOLTO RESPIMAT. Par conséquent, la prudence est recommandée pour les utilisateurs de véhicules ou de machines. Si les patients ressentent de tels symptômes, ils doivent éviter les tâches potentiellement dangereuses, telles que conduire un véhicule ou faire fonctionner des machines.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Considérations posologiques

- Des conseils du médecin sur l'arrêt tabagique doivent représenter la première étape du traitement de fumeurs atteints de MPOC, peu importe le tableau 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.

- Comme tout autre médicament en inhalation contenant un agent bêta₂-adrénergique, il ne faut pas utiliser INSPIOLTO RESPIMAT plus souvent que ce qui a été recommandé, à des doses plus élevées que celles recommandées, ni en association avec d'autres médicaments contenant un bêta₂-agoniste à longue durée d'action ou un antagoniste muscarinique à longue durée d'action, car cela risquerait de provoquer un surdosage.
- Lorsqu'il entreprend un traitement par INSPIOLTO RESPIMAT, le patient qui prenait régulièrement (p. ex. 4 fois par jour) un bêta₂-agoniste à courte durée d'action par voie orale ou en inhalation doit mettre fin à cette utilisation régulière et réserver ces médicaments au soulagement des symptômes respiratoires aigus.
- Le patient doit être informé que pour obtenir les meilleurs bienfaits, INSPIOLTO RESPIMAT doit être utilisé régulièrement, même lorsqu'il ne présente aucun symptôme.

Dose recommandée et ajustement posologique

La dose recommandée pour l'adulte est de 5 mcg de tiotropium et 5 mcg d'olodatérol pris en deux inhalations au moyen de l'inhalateur RESPIMAT une fois par jour, au même moment de la journée.

La dose libérée est de 2,5 mcg de tiotropium et 2,5 mcg d'olodatérol par inhalation (2 inhalations constituent une dose de médicament).

Posologie chez les populations particulières

Aucun ajustement posologique n'est requis chez les patients de plus de 65 ans, les patients présentant une atteinte hépatique légère ou modérée ou ceux présentant une atteinte rénale. Toutefois, comme c'est le cas pour tous les médicaments excrétés principalement par voie rénale, l'utilisation d'INSPIOLTO RESPIMAT doit être surveillée étroitement chez les patients présentant une atteinte rénale modérée ou grave.

INSPIOLTO RESPIMAT n'a pas été étudié chez les patients présentant une atteinte hépatique grave (voir la section [MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE](#)).

INSPIOLTO RESPIMAT ne doit pas être utilisé chez les patients de moins de 18 ans.

Dose oubliée

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

Administration

INSPIOLTO RESPIMAT doit être pris une fois par jour, chaque jour à la même heure, par inhalation au moyen du dispositif d'inhalation RESPIMAT. Afin d'assurer l'utilisation adéquate d'INSPIOLTO RESPIMAT, le médecin ou un autre professionnel de la santé qualifié doit montrer au patient comment utiliser le dispositif d'inhalation RESPIMAT (voir [PARTIE III : RENSEIGNEMENTS AUX CONSOMMATEURS](#)).

SURDOSAGE

Symptômes

Tiotropium :

À dose élevée, le bromure de tiotropium peut causer des signes et des symptômes d'effets anticholinergiques exagérés, comme une 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'a été observé à la suite de l'utilisation d'une solution de tiotropium en inhalation à une dose allant 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.

Olodatérol :

Une surdose d'olodatérol risque d'amplifier les effets typiques des bêta₂-agonistes, c.-à-d., ischémie myocardique, hypertension ou hypotension, tachycardie, allongement de l'intervalle QTc, arythmie, palpitations, étourdissements, nervosité, insomnie, anxiété, céphalée, tremblements, sécheresse buccale, spasmes musculaires, nausée, fatigue, malaise, hypokaliémie, hyperglycémie et acidose métabolique.

Traitement du surdosage

Le traitement par INSPIOLTO RESPIMAT doit être arrêté. Un traitement de soutien et symptomatique est indiqué. Les cas graves nécessitent une hospitalisation. La surveillance électrocardiographique est recommandée en cas de surdosage. Le recours à un bêta-bloquant cardio-sélectif peut être envisagé, mais seulement avec une extrême prudence, étant donné que ces agents peuvent provoquer un bronchospasme.

| |
|---|
| En cas de surdosage médicamenteux soupçonné, consulter le centre antipoison de la région. |
|---|

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

Tiotropium :

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 respiratoires. 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 univoquotidienne.

La durée d'action prolongée du tiotropium semble être liée à sa cinétique de dissociation lente des récepteurs muscariniques de sous-type M₃. La dissociation des récepteurs M₂, dont la plus grande rapidité par rapport aux 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 topique lorsqu'il est pris 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 prise univoquotidienne.

Olodatérol :

L'olodatérol est doté d'une affinité et d'une sélectivité élevées pour les récepteurs bêta₂-adrénergiques humains.

Des études *in vitro* ont montré que l'activité agoniste de l'olodatérol aux récepteurs bêta₂-adrénergiques est plus de 241 fois plus élevée qu'aux récepteurs bêta₁-adrénergiques et 2 299 fois plus élevée qu'aux récepteurs bêta₃-adrénergiques.

Le composé exerce ses effets pharmacologiques par fixation et activation des récepteurs bêta₂-adrénergiques après l'utilisation topique par inhalation.

L'activation de ces récepteurs dans les voies respiratoires se traduit par une stimulation de l'adénylcyclase intracellulaire, une enzyme qui intervient dans la synthèse de l'AMP cyclique (adénosine monophosphate 3',5' cyclique; AMPc). Des taux élevés d'AMPc provoquent une bronchodilatation par relaxation des cellules musculaires lisses des voies respiratoires.

L'olodatérol a le profil préclinique d'un bêta₂-agoniste sélectif à longue durée d'action (BALA) doté d'un début d'action rapide et d'une durée d'action d'au moins 24 heures.

Les récepteurs bêta-adrénergiques se divisent en trois sous-types, les récepteurs bêta₁-adrénergiques principalement exprimés dans le muscle lisse cardiaque, les récepteurs bêta₂-adrénergiques principalement exprimés dans le muscle lisse respiratoire et les récepteurs bêta₃-adrénergiques

principalement exprimés dans le tissu adipeux. Les bêta₂-agonistes provoquent une bronchodilatation. Bien que le récepteur bêta₂-adrénergique soit le principal récepteur adrénergique dans le muscle lisse des voies respiratoires, il est également présent à la surface de divers autres types de cellules, dont les cellules épithéliales et endothéliales pulmonaires et les cellules du cœur. La fonction précise des récepteurs bêta₂-adrénergiques dans le cœur est inconnue, mais leur présence soulève la possibilité que même les bêta₂-agonistes hautement sélectifs peuvent avoir des effets cardiaques.

Pharmacodynamie

Tiotropium

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 général. La prise unique quotidienne de bromure de tiotropium chez des sujets atteints de MPOC a permis d'obtenir une amélioration significative de la fonction pulmonaire (volume expiratoire maximal par seconde [VEMS]; capacité vitale forcée, [CVF]) dans les 30 minutes suivant la prise de la première dose; cette amélioration s'est maintenue pendant 24 heures. L'état d'équilibre pharmacodynamique a été atteint en une semaine, et la majeure partie de la bronchodilatation a été observée après le troisième jour. L'inhalation répétée d'INSPIOLTO 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 en santé. 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 la prise 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

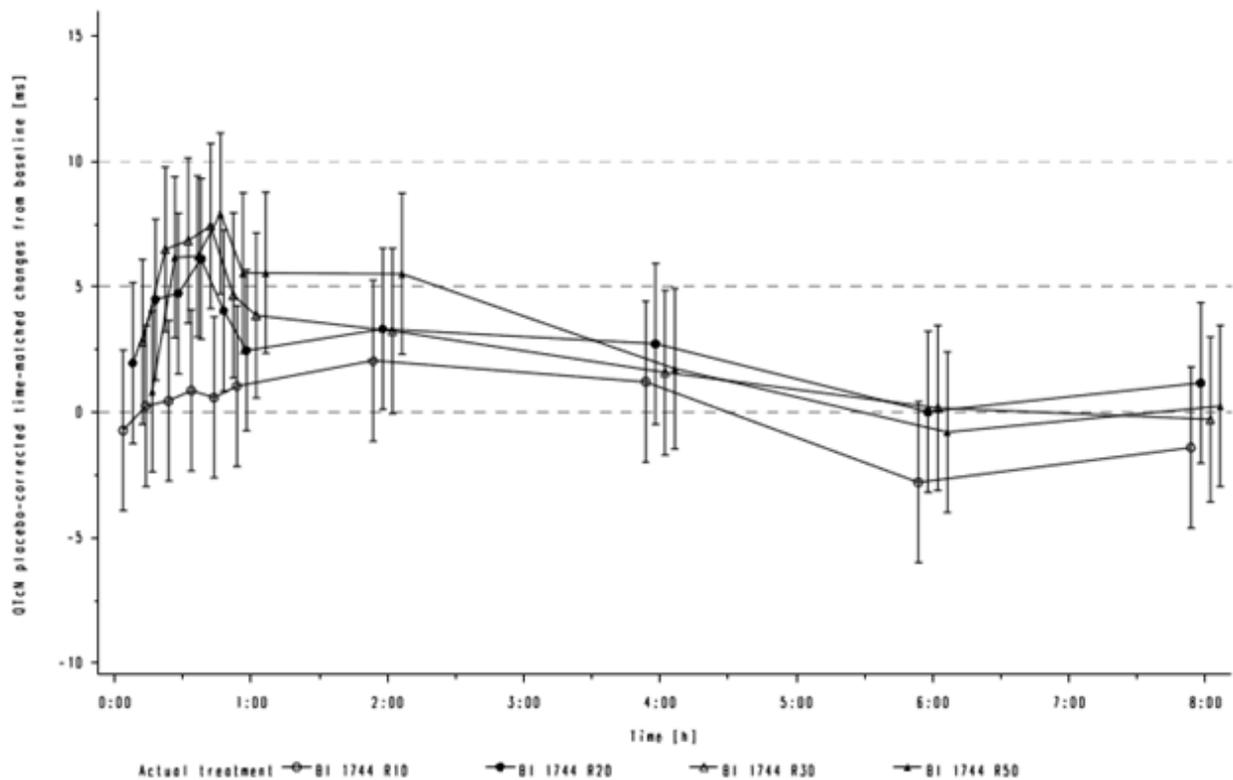
spécifique à l'étude était de 3,2 et de 0,8 ms pour la poudre de tiotropium en inhalation à 18 et à 54 mcg, respectivement. L'apparition *de novo* d'un intervalle QTc >500 ms ou de variations de la durée de l'intervalle QTc ≥ 60 ms par rapport au début de l'étude n'ont été observées chez aucun sujet.

Olodatérol :

L'effet de l'olodatérol sur les paramètres de l'ECG a été évalué chez 24 volontaires en santé dans une étude croisée à 6 permutations, à double insu, à répartition aléatoire, contrôlée par placebo et par agent actif (moxifloxacine). L'olodatérol a été étudié à des doses suprathérapeutiques uniques de 10, 20, 30 et 50 mcg.

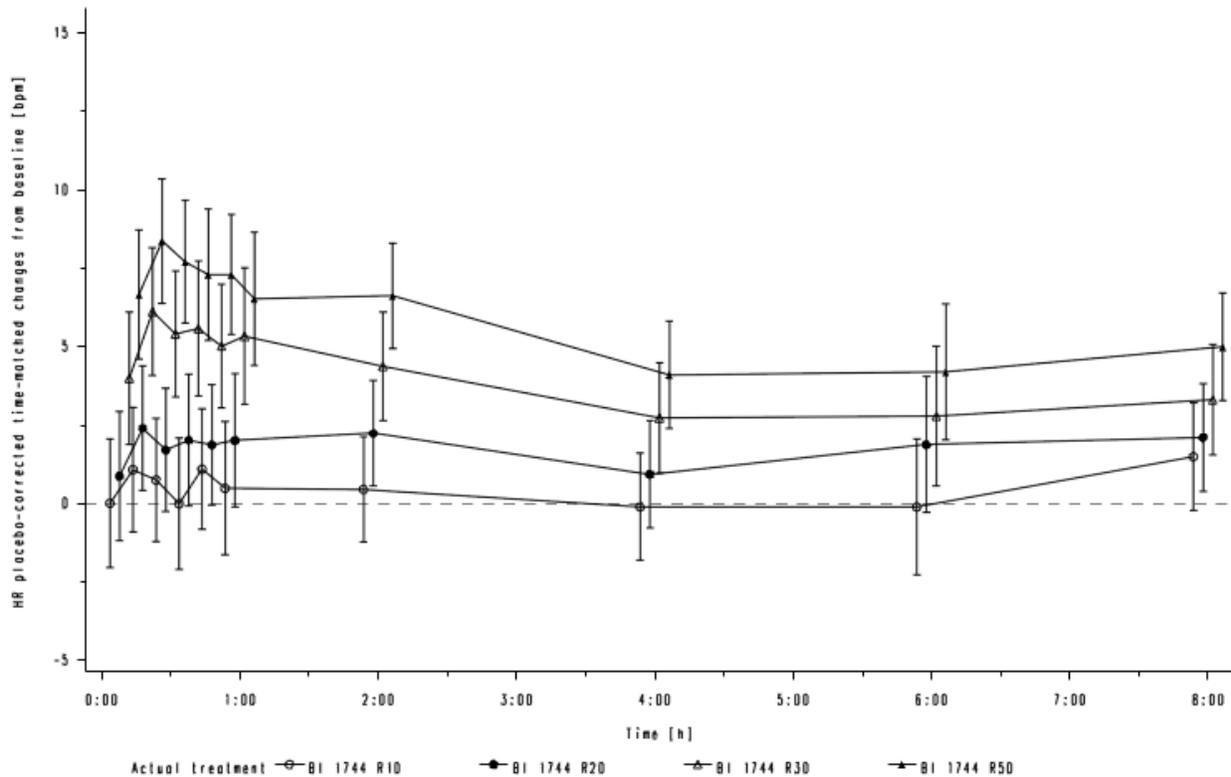
À la dose de 10 mcg, aucun effet statistiquement significatif sur l'intervalle QTc, la durée de l'onde QRS, l'intervalle PR ou la fréquence cardiaque n'a été observé.

Aux doses de 20 à 50 mcg, des allongements de l'intervalle *QTcN ont été observés, atteignant un maximum 40 minutes après la prise du médicament. Après ces 40 minutes, les variations moyennes, par rapport au départ, de l'intervalle QTcN (ms) appariées dans le temps et ajustées selon le placebo étaient de 0,9 (IC à 90 % : -2,3, 4,1) à la dose de 10 mcg, de 6,1 (IC à 90 % : 2,9, 9,3) à la dose de 20 mcg, de 7,4 (IC à 90 % : 4,1, 10,7) à la dose de 30 mcg et de 7,9 (IC à 90 % : 4,7, 11,1) à la dose de 50 mcg.



*QTcN = $QT/RR^{0,21}$ (intervalle QT corrigé selon la fréquence cardiaque de la population)

Aux doses de 20 à 50 mcg, des augmentations de la fréquence cardiaque reliées à la dose ont été observées, atteignant un maximum 20 minutes après la prise du médicament. Après ces 20 minutes, les variations moyennes, par rapport au départ, de la fréquence cardiaque (bpm) appariées dans le temps et ajustées selon le placebo étaient de 1,1 (IC à 90 % : -0,9, 3,1) à la dose de 10 mcg, de 2,4 (IC à 90 % : 0,4, 4,4) à la dose de 20 mcg, de 6,1 (IC à 90 % : 4,1, 8,2) à la dose de 30 mcg et de 8,4 (IC à 90 % : 6,4, 10,4) à la dose de 50 mcg.



Dans cette étude, les valeurs de la C_{max} pour les doses uniques de 10 mcg, 20 mcg, 30 mcg et 50 mcg étaient de 3,3 pg/mL, 5,3 pg/mL, 9,6 pg/mL et 16,2 pg/mL, respectivement. À la dose thérapeutique de 5 mcg à l'état d'équilibre chez des patients atteints de MPOC, on s'attend à ce que la C_{max} soit de 4 pg/mL en moyenne.

L'effet de l'olodatérol à 5 et à 10 mcg sur la fréquence et le rythme cardiaques a été évalué par ECG en continu de 24 heures (surveillance Holter) dans un sous-groupe de 772 patients dans le cadre des essais de phase III contrôlés par placebo de 48 semaines. Aucune tendance dans l'ampleur des variations moyennes de la fréquence cardiaque ou des extrasystoles en fonction de la dose ou du temps n'a été observée. Les variations des extrasystoles entre le début et la fin du traitement n'ont révélé aucune différence significative entre l'olodatérol à 5 mcg, l'olodatérol à 10 mcg et le placebo.

Tachyphylaxie

Dans les essais de 48 semaines, les effets bronchodilatateurs de l'olodatérol se sont maintenus pendant toute la période de traitement.

INSPIOLTO RESPIMAT

Dans deux essais à répartition aléatoire et à double insu de 52 semaines utilisant INSPIOLTO RESPIMAT qui ont inclus 5 162 patients atteints de MPOC, des électrocardiogrammes ont été évalués après la prise de la dose aux jours 1, 85, 169 et 365. Dans le cadre d'une analyse des données groupées, le nombre de sujets chez qui on a observé une variation >30 ms de la durée de l'intervalle QT corrigé par rapport aux valeurs initiales, en utilisant à la fois la correction de l'intervalle QT de Bazett (QTcB) et la correction de Fredericia (QTcF), la correction pour la fréquence cardiaque était de 4,9 à 6,4 % (QTcB) et de 1,3 à 4,7 % (QTcF) pour le groupe sous INSPIOLTO RESPIMAT, contre 5,0 à 6,0 % (QTcB) et 1,3 à 4,4 % (QTcF) pour l'olodatérol à 5 mcg et contre 5,3 à 6,6 % (QTcB) et 2,1 à 4,6 % (QTcF) pour le tiotropium à 5 mcg sur l'ensemble des évaluations réalisées.

Pharmacocinétique

Tableau 3 : Résumé des paramètres pharmacocinétiques de l'olodatérol et du tiotropium

| C_{max} (pg/mL) | t_{1/2} (h) | ASC (pg·h/mL) | Clairance (mL/min) | Volume de distribution (L) |
|------------------------------------|--------------------------------|--------------------------|-------------------------------|---------------------------------------|
| Tiotropium | | | | |
| 13,9 (64,7) ¹ | 27 à 45 ² | 69,4 (33,2) ³ | 880 (22,1) ⁴ | 2 665 (27,8) ⁴ |
| Olodatérol | | | | |
| 4,39 (49,2) ¹ | 45,1 (36,0) ⁵ | 33,2 (66,1) ³ | 872 (33,5) ⁶ | 1 110 (29,5) ⁶ |

¹Moyennes géométriques (gCV %) de la concentration plasmatique maximale obtenues chez des patients atteints de MPOC traités 1 fois par jour pendant 4 semaines par INSPIOLTO RESPIMAT (5/5 mcg)

²Moyenne géométrique de la demi-vie efficace obtenue chez des patients atteints de MPOC traités 1 fois par jour pendant 14 jours par 18 mcg de tiotropium en inhalation au moyen de l'inhalateur HandiHaler[®]

³Moyennes géométriques (gCV %) de l'ASC pendant l'intervalle posologique de 24 heures obtenues chez des patients atteints de MPOC traités 1 fois par jour pendant 6 semaines par INSPIOLTO RESPIMAT (5/5 mcg)

⁴Moyennes géométriques (gCV %) obtenues chez des volontaires en santé ayant reçu une dose unique de 14,4 mcg de tiotropium par perfusion intraveineuse

⁵Moyenne géométrique (gCV %) de la demi-vie terminale déterminée chez des volontaires en santé après 2 semaines d'inhalation de 30 mcg d'olodatérol

⁶Moyennes géométriques (gCV %) déterminées après l'administration d'olodatérol par voie intraveineuse à des volontaires en santé

Lorsque le tiotropium et l'olodatérol ont été pris en association par inhalation, les paramètres pharmacocinétiques de chaque composant étaient semblables à ceux observés lors de la prise individuelle de chaque substance active.

Absorption :

Tiotropium :

Les données d'excrétion urinaire semblent indiquer qu'à la suite de l'inhalation par de jeunes volontaires en santé, 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, puis elles ont diminué rapidement selon un mode multicompartimental. 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.

Olodatérol :

L'olodatérol est rapidement absorbé, la concentration plasmatique maximale étant généralement atteinte de 10 à 20 minutes après l'inhalation du médicament. L'olodatérol a affiché une pharmacocinétique linéaire et une augmentation proportionnelle à la dose de l'exposition générale après des doses inhalées uniques de 5 à 70 mcg et de multiples doses de 5 à 20 mcg inhalées une fois par jour.

Avec l'inhalation répétée du médicament une fois par jour, les concentrations plasmatiques d'olodatérol avaient atteint l'état d'équilibre après 8 jours, et le degré d'exposition avait augmenté de jusqu'à 1,8 fois par rapport à une dose unique.

Chez des volontaires en santé, la biodisponibilité absolue de l'olodatérol après l'inhalation a été estimée à environ 30 %, tandis que la biodisponibilité absolue était inférieure à 1 % lorsque le médicament était administré sous forme de solution orale. Des comparaisons entre les études ont toutefois suggéré que l'exposition générale était un peu plus élevée chez les patients atteints de MPOC que chez les sujets en santé (C_{\max} à l'état d'équilibre supérieure de ~34 %, ASC_{0-1} à l'état d'équilibre supérieure de ~23 %). La concentration plasmatique maximale de l'olodatérol est généralement atteinte dans les 10 à 20 minutes après l'inhalation du médicament par l'inhalateur RESPIMAT.

Distribution :

Tiotropium :

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.

Olodatérol :

L'olodatérol affiche une cinétique d'élimination à multiples compartiments après l'inhalation ainsi qu'après l'administration par voie intraveineuse. Son volume de distribution est élevé (1 110 L), ce qui semble indiquer une distribution importante dans les tissus. La liaison *in vitro* de l'olodatérol marqué au ^{14}C avec les protéines plasmatiques humaines est indépendante de la concentration et est d'environ 60 %.

Métabolisme :

Tiotropium :

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 en santé. 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 subséquentement conjuguée avec le glutathion en divers métabolites de la phase II. La voie enzymatique peut être inhibée par des inhibiteurs des isoenzymes 2D6 (et 3A4) du CYP450, 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 les isoenzymes 1A1, 1A2, 2B6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 et 3A4 du cytochrome P450 dans les microsomes de foie humain, et ce, même à des concentrations supratherapeutiques.

Olodatérol :

L'olodatérol est métabolisé en grande partie par glucoconjugaison directe et par O-déméthylation du groupe méthoxy suivie de conjugaison. Des six métabolites identifiés, seul le produit de déméthylation non conjugué (SOM 1522) se lie aux récepteurs bêta₂; toutefois, ce métabolite n'est pas détectable dans le plasma après l'inhalation chronique de la dose thérapeutique recommandée ou de doses jusqu'à 4 fois supérieures.

Les isoenzymes CYP2C9 et CYP2C8 du cytochrome P450, et dans une très faible mesure le CYP3A4, interviennent dans l'O-déméthylation de l'olodatérol, tandis que des isoformes de l'uridine diphosphate glycosyl transférase, UGT2B7, UGT1A1, 1A7 et 1A9, interviendraient dans la formation des glucoconjugués d'olodatérol.

Excrétion :

Tiotropium :

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

Administré par voie intraveineuse à de jeunes volontaires en santé, 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 unique quotidienne 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.

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 unique quotidienne prolongée par des patients atteints de MPOC, l'équilibre pharmacocinétique était atteint au jour 7, et ce, sans accumulation par la suite.

Olodatérol :

La clairance totale de l'olodatérol est de 872 mL/min chez des volontaires en santé, et la clairance rénale est de 173 mL/min.

La demi-vie terminale est de 22 heures suivant l'administration par voie intraveineuse. Par contraste, la demi-vie terminale suivant l'inhalation est d'environ 45 heures, ce qui indique que cette dernière est déterminée par l'absorption plutôt que par l'élimination.

Après l'administration par voie intraveineuse d'olodatérol marqué au ^{14}C , 42,5 % de la dose radioactive a été récupérée dans l'urine et 53 %, dans les fèces. La quantité d'olodatérol inchangé récupérée dans l'urine après l'administration par voie intraveineuse était de 19 %. Après l'administration par voie orale, seulement 9 % de la radioactivité a été récupérée dans l'urine, tandis que la majeure partie a été récupérée dans les fèces (84 %). Plus de 90 % de la dose a été excrétée dans les 6 jours suivant l'administration par voie intraveineuse et dans les 5 jours suivant l'administration par voie orale. Après l'inhalation, l'olodatérol inchangé excrété dans l'urine à l'intérieur de l'intervalle posologique chez des volontaires en santé à l'état d'équilibre représentait 5 à 7 % de la dose.

Pharmacologie clinique

Caractéristiques bronchodilatatrices sur 24 heures :

Une évaluation des caractéristiques de la fonction pulmonaire sur 24 heures d'INSPIOLTO RESPIMAT par rapport à un placebo a été réalisée chez des patients atteints de MPOC modérée à grave (n=219) dans le cadre d'un essai croisé, contrôlé par placebo, à répartition aléatoire et à double insu de 6 semaines. Le paramètre d'évaluation principal de l'efficacité était la réponse (L) de l'ASC₀₋₂₄ heures du volume expiratoire maximal par seconde (VEMS) après 6 semaines de traitement.

Après 6 semaines de traitement, INSPIOLTO RESPIMAT a produit une réponse du VEMS significativement plus importante que le tiotropium à 5 mcg, l'olodatérol à 5 mcg et le placebo pour l'intervalle posologique complet de 24 heures (Figure 1, Tableau 4).

Figure 1 : Évolution du VEMS sous INSPIOLTO RESPIMAT, tiotropium à 5 mcg, olodatérol à 5 mcg et placebo pendant un intervalle posologique continu de 24 heures, après 6 semaines de traitement (essai 1237.20)

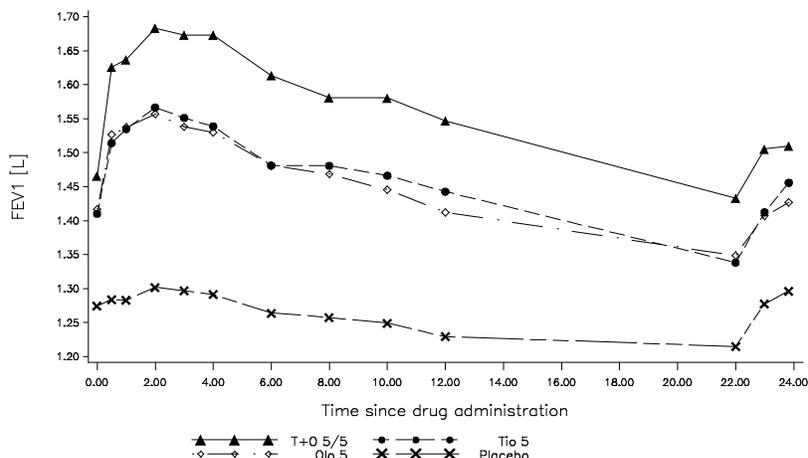


Tableau 4 : Différence du VEMS sous INSPIOLTO RESPIMAT par rapport au tiotropium à 5 mcg, à l'olodatérol à 5 mcg et au placebo pendant un intervalle posologique continu de 24 heures, après 6 semaines de traitement (essai 1237.20)

| | n | Moyenne sur 3 h | n | Moyenne sur 12 h | Moyenne sur 24 h ¹ | Minimum |
|------------------------------|-----|-----------------|-----|------------------|-------------------------------|---------|
| INSPIOLTO RESPIMAT vs | 138 | | 138 | | | |
| Tiotropium à 5 mcg | 137 | 0,109 | 135 | 0,119 | 0,110 | 0,079 |
| Olodatérol à 5 mcg | 138 | 0,109 | 136 | 0,126 | 0,115 | 0,092 |
| Placebo | 135 | 0,325 | 132 | 0,319 | 0,280 | 0,207 |

Valeur initiale du VEMS préthérapeutique = 1,30 L

¹ Paramètre d'évaluation principal

$p < 0,0001$ pour toutes les comparaisons

Pour de plus amples renseignements sur la fonction pulmonaire provenant des essais pivots, voir [ESSAIS CLINIQUES](#), [Résultats des études](#), [Fonction pulmonaire](#).

Populations et états pathologiques particuliers

Enfants : L'innocuité et l'efficacité d'INSPIOLTO RESPIMAT n'ont pas été établies chez les enfants.

Personnes âgées : Les patients âgés peuvent utiliser INSPIOLTO RESPIMAT à la dose recommandée.

Tiotropium : 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 de l'ASC_{0-6,ss} ni de la C_{max,ss}.

Sexe : Les analyses de sous-groupes basées sur le sexe n'ont révélé aucune interaction nécessitant une attention particulière.

Race : La comparaison des données pharmacocinétiques de l'olodatérol tant d'une même étude que d'une étude à l'autre a révélé une tendance à une exposition générale plus élevée chez les Japonais (environ 1,7 fois) et les autres Asiatiques (1,2 fois) que chez les sujets de race blanche.

Insuffisance hépatique :

Tiotropium : Les effets d'une atteinte hépatique sur la pharmacocinétique du tiotropium n'ont pas été étudiés. Cependant, on ne s'attend pas à ce que l'atteinte 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.

Olodatérol : Chez les sujets présentant une atteinte hépatique légère ou modérée, l'exposition générale à l'olodatérol n'a pas été altérée. Les effets d'une atteinte hépatique grave sur l'exposition générale à l'olodatérol n'ont pas été étudiés.

Insuffisance rénale :

Tiotropium : L'inhalation unique quotidienne de tiotropium jusqu'à l'état d'équilibre chez des patients atteints de MPOC présentant une atteinte rénale légère (clairance de la créatinine de 60 à 90 mL/min) était associée à des valeurs de l'ASC_{0-6,ss} et de la C_{max,ss} légèrement plus élevées qu'en absence d'atteinte rénale : de 6 à 23 % et de 6 à 17 % plus élevées, respectivement. L'atteinte rénale modérée (clairance de la créatinine de 30 à 60 mL/min) était associée à des valeurs de l'ASC_{0-6,ss} et de la C_{max,ss} modérément plus élevées que celles associées à 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 atteinte rénale grave (clairance de la créatinine <30 mL/min), l'administration d'une dose intraveineuse unique de bromure de tiotropium a été associée à une augmentation d'environ 94 % de l'ASC₀₋₄ et de 52 % de la C_{max} comparativement aux patients dont la fonction rénale était normale.

Olodatérol : Chez les sujets présentant une atteinte rénale grave (CL_{CR} <30 mL/min), l'exposition générale à l'olodatérol a augmenté en moyenne de 1,4 fois et jusqu'à un maximum de 2 fois par rapport aux volontaires en santé. De même, la clairance rénale et l'excrétion urinaire étaient moins élevées chez les patients présentant une atteinte rénale que chez les volontaires en santé. Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire chez ces patients.

ENTREPOSAGE ET STABILITÉ

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

INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

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

Lors de la première utilisation, le patient doit actionner l'inhalateur vers le sol jusqu'à ce qu'un nuage d'aérosol (bruine légère) soit visible et répéter le processus trois autres fois. L'unité est alors considérée comme activée et prête à utiliser. Si elle est utilisée chaque jour, aucune autre activation 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 (bruine légère) 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 de l'inhalateur INSPIOLTO RESPIMAT sera enclenché et aucun autre actionnement ne sera possible.

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

Garder hors de la portée des enfants. Ne pas vaporiser le médicament dans les yeux.

FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

INSPIOLTO RESPIMAT est présenté dans une boîte contenant 1 cartouche INSPIOLTO RESPIMAT et 1 inhalateur INSPIOLTO RESPIMAT.

La cartouche INSPIOLTO RESPIMAT est un cylindre d'aluminium muni d'un capuchon inviolable. Le produit médicamenteux INSPIOLTO RESPIMAT est une solution aqueuse de tiotropium et d'olodatérol logée dans un contenant de plastique serti dans une cartouche d'aluminium (cartouche INSPIOLTO RESPIMAT) qui doit être utilisée uniquement avec l'inhalateur INSPIOLTO RESPIMAT.

L'inhalateur INSPIOLTO RESPIMAT est un dispositif d'inhalation orale multidose, de poche, actionné à main et sans propulseur. L'inhalateur INSPIOLTO 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 doses et un mécanisme de verrouillage qui s'enclenche après que le nombre déclaré de doses libérées a été atteint. La couleur (vert pâle) du capuchon de l'inhalateur INSPIOLTO RESPIMAT correspond à la couleur de la cartouche INSPIOLTO RESPIMAT. Les renseignements sur l'étiquette de la cartouche indiquent que la cartouche doit être utilisée avec l'inhalateur INSPIOLTO RESPIMAT.

Utilisée avec l'inhalateur INSPIOLTO RESPIMAT, la cartouche INSPIOLTO 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 de 14 jours lorsqu'elle est utilisée selon les directives (1 dose correspond à 2 actionnements).

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

Comme c'est le cas pour tous les médicaments en inhalation, la quantité réelle de médicament qui atteint 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. La durée de l'inspiration devrait être au moins aussi longue que la durée de la vaporisation (1,5 seconde).

Les excipients comprennent de l'eau purifiée, du chlorure de benzalkonium, de l'édétate disodique et de l'acide chlorhydrique.

La cartouche INSPIOLTO RESPIMAT doit être utilisée uniquement avec l'inhalateur INSPIOLTO RESPIMAT.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

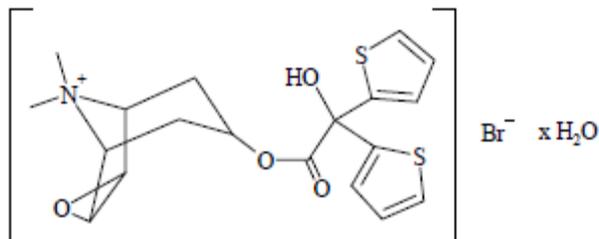
Substance pharmaceutique

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 masse moléculaire : C₁₉H₂₂NO₄S₂Br • H₂O / 490,4 (monohydraté)
C₁₉H₂₂NO₄S₂Br / 472,4 (anhydre)

Formule développée :



Propriétés physicochimiques :

| | |
|---------------------------------------|---|
| Description : | poudre blanche ou blanc jaunâtre. Peu 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_{app} = -2,28 |

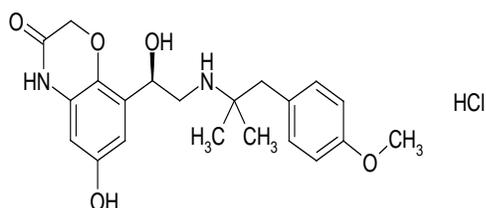
Substance pharmaceutique

Dénomination commune : chlorhydrate d'olodatérol

Nom chimique : monochlorhydrate de 6-hydroxy-8-[(1R)-1-hydroxy-2-[[2-(4-méthoxyphényl)-1,1-diméthyléthyl]amino]éthyl]-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-one

Formule moléculaire et masse moléculaire : $C_{21}H_{26}N_2O_5 \times HCl$ / 422,91 g/mol (chlorhydrate)
 $C_{21}H_{27}N_2O_5Cl$ / 386,45 g/mol (base libre)

Formule développée :



Propriétés physicochimiques :

Description : poudre de couleur blanc à blanc cassé

Point de fusion : 210 – 220 °C (ACD)

Solubilité dépendante du pH : peu à légèrement soluble (>20 -1,1 mg/mL) à toutes les valeurs de pH. La solubilité dans l'eau est supérieure à 20 mg/mL à un pH intrinsèque de 6,2.

Solubilité dans les solvants organiques :

- méthanol librement soluble (250 mg/mL)
- éthanol soluble (40 mg/mL)
- isopropanol légèrement soluble (2 mg/mL)
- acétone peu soluble (20 mg/mL)

Polymorphisme : On n'a pas observé de polymorphes.

ESSAIS CLINIQUES

Essais cliniques pivots

Plan des essais et données démographiques

L'efficacité et l'innocuité à long terme d'INSPIOLTO RESPIMAT ont été évaluées dans deux essais à répartition aléatoire, à double insu et à groupes parallèles de 52 semaines dupliqués (à savoir les essais 1237.5 et 1237.6) comparant INSPIOLTO RESPIMAT au tiotropium à 5 mcg et à l'olodatérol à 5 mcg (1 029 patients ont reçu INSPIOLTO RESPIMAT).

Les plans d'étude de ces essais sont identiques, y compris les objectifs de l'étude, les paramètres d'évaluation de l'efficacité et de l'innocuité, les critères d'inclusion/d'exclusion, les médicaments concomitants et limités et les méthodes d'analyse statistique. Dans ces essais, les produits comparateurs, le tiotropium à 5 mcg et l'olodatérol à 5 mcg, ont été administrés en utilisant l'inhalateur RESPIMAT® (Tableau 5).

Les paramètres d'évaluation principaux de l'efficacité étaient la variation de l'aire sous la courbe du volume expiratoire maximal par seconde (ASC_{0-3h} du VEMS, jusqu'à 3 heures après la prise de la dose) et du VEMS en fin de dose (23 à 24 heures après la prise de la dose), après 24 semaines de traitement, par rapport aux valeurs initiales préthérapeutiques (réponse). Les autres paramètres d'évaluation de l'efficacité qui ont été déclarés après 24 semaines de traitement comprenaient le Questionnaire respiratoire St-George (QRSG), comme mesure de la qualité de vie liée à la santé des patients, et l'indice de dyspnée de transition de Mahler (IDT), comme mesure de la dyspnée.

Tableau 5 : Résumé du plan des essais et des caractéristiques démographiques des sujets participant aux essais cliniques pivots

| N° de l'essai | Plan | Posologie (inhalation par voie orale) | Sujets de l'étude (N) Âge moyen (min.-max.) Sexe (%) | Paramètres d'évaluation principaux de l'efficacité |
|---------------|---|---|---|---|
| 1237.5 | Essai contrôlé par témoin actif, à répartition aléatoire, à double insu et à groupes parallèles, avec 52 semaines de traitement | Tio + olo 2,5/5 mcg Tio + olo 5/5 mcg Tio 2,5 mcg Tio 5 mcg Olo 5 mcg | N = 2 624 64,2 ans (40 - 89) H : 73,7 % F : 26,3 % | ASC ₀₋₃ du VEMS et VEMS en fin de dose après 24 semaines |
| 1237.6 | Essai contrôlé par témoin actif, à répartition aléatoire, à double insu et à groupes parallèles, avec 52 semaines de traitement | Tio + Olo 2,5/5 mcg Tio + Olo 5/5 mcg Tio 2,5 mcg Tio 5 mcg Olo 5 mcg | N = 2 538 63,8 ans (40 - 97) H : 72,0 % F : 28,0 % | ASC ₀₋₃ du VEMS et VEMS en fin de dose après 24 semaines |

Tio : tiotropium; Olo : olodatérol

Au total, 5 162 sujets ont été répartis de manière aléatoire et traités dans les études pivots de 52 semaines. Les sujets avaient reçu un diagnostic clinique de MPOC, avaient 40 ans ou plus, avaient des antécédents de tabagisme de plus de 10 paquets-années, et présentaient une obstruction des voies respiratoires relativement stable avec un VEMS post-salbutamol <80 % des valeurs normales prédites et un rapport VEMS/CVF post-bronchodilatateur <0,7). L'utilisation concomitante de bronchodilatateurs à longue durée d'action et d'associations de corticostéroïdes en inhalation et de bronchodilatateurs n'était pas permise. L'utilisation concomitante de corticostéroïdes en inhalation et de corticostéroïdes par voie orale à une posologie stable, et de bêta₂-agonistes à courte durée d'action (BACA) de secours fournis pour l'étude était permise. Les sujets ayant un diagnostic actuel d'asthme, présentant une maladie d'importance clinique non maîtrisée, dont les résultats d'analyse de laboratoire étaient significatifs sur le plan clinique ou qui ont reçu un diagnostic de tachycardie paroxystique, d'arythmie cardiaque instable, de tuberculose active, ou encore ayant des antécédents d'infarctus du myocarde ou d'insuffisance cardiaque dans l'année qui précède ont été exclus de ces essais.

La majorité des 5 162 patients répartis de manière aléatoire et traités au cours des essais pivots de 52 semaines étaient de sexe masculin (73 %), de race blanche (71 %) ou asiatiques (25 %), et leur âge moyen était de 64,0 ans. Le VEMS moyen post-bronchodilatateur était de 1,37 L (stade II de GOLD [50 %], stade III de GOLD [39 %] et stade IV de GOLD [11 %]). La réponse moyenne aux bêta₂-agonistes a été de 16,6 % de la valeur initiale (0,171 L). Les médicaments pulmonaires permis à titre de traitement concomitant comprenaient les stéroïdes en inhalation [47 %] et les xanthines [10 %].

Résultats

Fonction pulmonaire

Dans les essais pivots de 52 semaines, des améliorations significatives de la réponse de l'ASC_{0-3h} du VEMS et de la réponse du VEMS en fin de dose après 24 semaines de traitement (paramètres d'évaluation principaux de la fonction pulmonaire) ont été observées sous INSPIOLTO RESPIMAT, par rapport au tiotropium à 5 mcg et à l'olodatérol à 5 mcg (Tableau 6).

Tableau 6 : Différence de la réponse de l'ASC_{0-3h} du VEMS et du VEMS en fin de dose après 24 semaines sous INSPIOLTO RESPIMAT par rapport au tiotropium à 5 mcg et à l'olodatérol à 5 mcg (essais 1237.5 et 1237.6)

| | Réponse de l'ASC _{0-3h} du VEMS | | | | Réponse du VEMS en fin de dose | | | |
|---|--|---------------|--------------|--------------|--------------------------------|--------------|--------------|--------------|
| | Essai 1237.5 | | Essai 1237.6 | | Essai 1237.5 | | Essai 1237.6 | |
| | Moyenne (L) | IC à 95 % (L) | Moyenne | IC à 95 % | Moyenne | IC à 95 % | Moyenne | IC à 95 % |
| INSPIOLTO RESPIMAT vs tiotropium à 5 mcg | 0,117 | 0,094, 0,140 | 0,103 | 0,078, 0,127 | 0,071 | 0,047, 0,094 | 0,050 | 0,024, 0,075 |
| INSPIOLTO RESPIMAT vs olodatérol à 5 mcg | 0,123 | 0,100, 0,146 | 0,132 | 0,108, 0,157 | 0,082 | 0,095, 0,106 | 0,088 | 0,063, 0,113 |

Valeur initiale du VEMS préthérapeutique : essai 1237.5 = 1,16 L; essai 1237.6 = 1,15 L

$p \leq 0,0001$ pour toutes les comparaisons

La prise d'INSPIOLTO RESPIMAT, une fois par jour le matin, a permis d'obtenir une nette amélioration de la fonction pulmonaire dans les 5 minutes suivant la prise de la première dose par rapport au tiotropium à 5 mcg (augmentation moyenne du VEMS de 0,137 L sous INSPIOLTO RESPIMAT vs 0,058 L sous tiotropium à 5 mcg [$p < 0,0001$] et 0,125 L sous olodatérol à 5 mcg [$p = 0,16$]).

L'augmentation des effets bronchodilatateurs d'INSPIOLTO RESPIMAT par rapport au tiotropium à 5 mcg et à l'olodatérol à 5 mcg se sont maintenus tout au long de la période de traitement de 52 semaines (Figures 2 et 3).

Figure 2 : Moyenne ajustée de la réponse du VEMS en fin de dose (L) sur 52 semaines de traitement, essai 1237.5

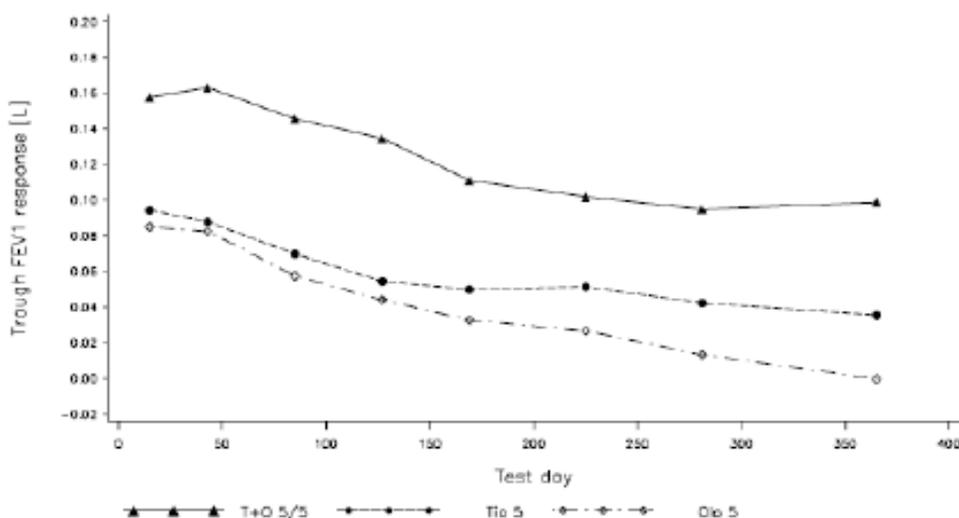
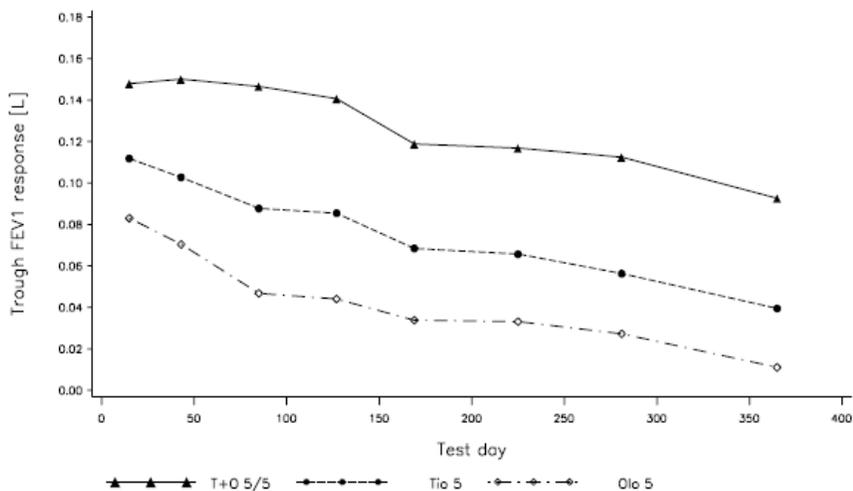
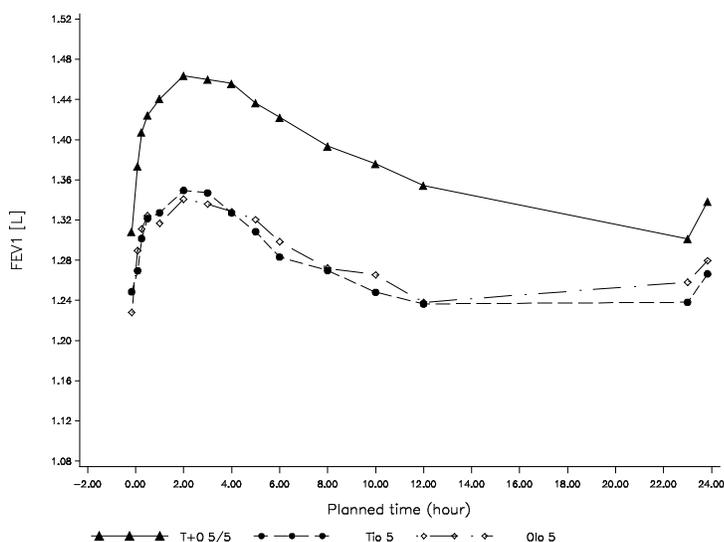


Figure 3 : Moyenne ajustée de la réponse du VEMS en fin de dose (L) sur 52 semaines de traitement, essai 1237.6



Dans un sous-groupe de patients ayant complété des tests de la fonction pulmonaire approfondis jusqu'à 12 heures après la prise de la dose, INSPIOLTO RESPIMAT a produit une réponse du VEMS significativement plus importante qu'avec le tiotropium à 5 mcg et l'olodatérol à 5 mcg dans l'intervalle posologique complet de 24 heures (Figure 4). Pour de plus amples renseignements sur les caractéristiques bronchodilatatrices sur 24 heures, voir la section [Pharmacologie clinique – Caractéristiques bronchodilatatrices sur 24 heures](#).

Figure 4 : Évolution du VEMS pendant un intervalle posologique continu de 24 heures, après 24 semaines sous INSPIOLTO RESPIMAT, tiotropium à 5 mcg et olodatérol à 5 mcg (sous-groupe des essais 1237.5 et 1237.6 ayant complété des tests de la fonction pulmonaire 12 heures après la dose; données regroupées)



Résultats relatifs aux symptômes

Qualité de vie liée à la santé

La qualité de vie liée à la santé des patients a été mesurée à l'aide du Questionnaire respiratoire St-George (QRSG) dans les essais pivots. Après 24 semaines, INSPIOLTO RESPIMAT a amélioré le score total moyen au QRSG par rapport au tiotropium à 5 mcg (-1,23 unité, IC à 95 % : -2,31, -0,15) et à l'olodatérol à 5 mcg (-1,69 unité, IC à 95 % : -2,78, -0,61); on a observé des améliorations dans tous les domaines du QRSG. Plus de patients traités par INSPIOLTO RESPIMAT ont présenté une amélioration d'importance clinique du score total au QRSG (différence d'importance clinique minimale, définie comme une diminution d'au moins 4 unités par rapport à la valeur initiale) par rapport au tiotropium à 5 mcg (57,5 % vs 48,7 %) et à l'olodatérol à 5 mcg (57,5 % vs 44,8 %).

Dyspnée

Après 24 semaines, INSPIOLTO RESPIMAT a amélioré la réduction de l'essoufflement, tel que mesuré par la cote focale à l'indice de dyspnée de transition [IDT], par rapport au tiotropium à 5 mcg (0,36 unité; IC à 95 % : 0,09 à 0,62) et à l'olodatérol à 5 mcg (0,42 unité; IC à 95 % : 0,16 à 0,68). Plus de patients traités par INSPIOLTO RESPIMAT ont présenté une amélioration d'importance clinique de la cote focale à l'IDT (différence d'importance clinique minimale, définie comme une valeur d'au moins 1 unité) par rapport au tiotropium à 5 mcg (54,9 % vs 50,6 %) et à l'olodatérol à 5 mcg (54,9 % vs 48,2 %).

Utilisation de médicaments de secours

Les patients traités par INSPIOLTO RESPIMAT ont utilisé moins de salbutamol en traitement de secours le jour et la nuit que les patients ayant reçu du tiotropium à 5 mcg et de l'olodatérol à 5 mcg.

Essais cliniques de soutien (endurance à l'effort)

Plan des essais

L'effet d'INSPIOLTO RESPIMAT sur la capacité d'inspiration, la gêne respiratoire et l'endurance à l'effort limitée par les symptômes a été étudié dans deux essais croisés dupliqués, contrôlés par placebo, à répartition aléatoire et à double insu de 6 semaines, comparant INSPIOLTO RESPIMAT au tiotropium à 5 mcg, à l'olodatérol à 5 mcg et à un placebo pendant un exercice d'ergométrie par bicyclette à charge constante (450 patients ont reçu INSPIOLTO RESPIMAT) [essais 1237.13 et 1237.14], et un essai contrôlé par placebo, à répartition aléatoire, à double insu et à groupes parallèles de 12 semaines comparant INSPIOLTO RESPIMAT à un placebo pendant un exercice d'ergométrie par bicyclette à charge constante (139 patients ont reçu INSPIOLTO RESPIMAT) et un exercice de marche à vitesse constante (sous-groupe de patients) [essai 1237.15].

Les paramètres d'évaluation principaux de l'efficacité dans les essais 1237.13 et 1237.14 étaient la capacité d'inspiration au repos et le temps d'endurance pendant un exercice d'ergométrie par bicyclette à charge constante jusqu'à la restriction par les symptômes à une capacité de travail maximale de 75 % après 6 semaines de traitement. Le paramètre d'évaluation principal de l'efficacité dans l'essai 1237.15 était le temps d'endurance pendant un exercice d'ergométrie par bicyclette à

charge constante jusqu'à la restriction par les symptômes à une capacité de travail maximale de 75 % après 12 semaines de traitement alors que la capacité d'inspiration au repos était évaluée en tant que paramètre d'évaluation secondaire.

Résultats

INSPIOLTO RESPIMAT a amélioré de manière significative la capacité d'inspiration par rapport au tiotropium à 5 mcg, à l'olodatérol à 5 mcg et au placebo après 6 semaines (essais 1237.13 et 1237.14; Tableau 7) et par rapport au placebo après 12 semaines (0,234 L, $p < 0,0001$; essai 1237.15).

Tableau 7 : Différence de la capacité d'inspiration au repos (L) et IC à 95 % sous INSPIOLTO RESPIMAT par rapport au tiotropium à 5 mcg, à l'olodatérol à 5 mcg et au placebo après 6 semaines (essais 1237.13 et 1237.14)

| | n | Essai 1237.13 ¹ | n | Essai 1237.14 ² |
|------------------------------|-----|----------------------------|-----|----------------------------|
| INSPIOLTO RESPIMAT vs | 219 | | 218 | |
| Tiotropium à 5 mcg | 213 | 0,114 (0,061, 0,167) | 208 | 0,088 (0,039, 0,137) |
| Olodatérol à 5 mcg | 214 | 0,119 (0,065, 0,172) | 208 | 0,080 (0,031, 0,129) |
| Placebo | 211 | 0,244 (0,191, 0,298) | 202 | 0,265 (0,215, 0,315) |

¹ Valeur initiale préthérapeutique : 2,53 L, toutes les valeurs $p < 0,0001$

² Valeur initiale préthérapeutique : 2,59 L, toutes les valeurs $p < 0,0015$

Dans les essais 1237.13 et 1237.14, INSPIOLTO RESPIMAT a amélioré le temps d'endurance pendant un exercice d'ergométrie par bicyclette à charge constante de 20,9 % ($p < 0,0001$) et de 13,4 % ($p < 0,0001$) respectivement, par rapport au placebo après 6 semaines de traitement. Dans l'essai 1237.15, INSPIOLTO RESPIMAT a amélioré le temps d'endurance pendant un exercice d'ergométrie par bicyclette à charge constante de 13,8 % ($p = 0,0209$) par rapport au placebo après 12 semaines.

Essais cliniques à l'appui (Résultats liés aux symptômes)

Dans le cadre de deux essais cliniques contrôlés par placebo de 12 semaines, le score total au QRSG après 12 semaines a été évalué comme mesure de la qualité de vie liée à la santé. Il a été démontré qu'INSPIOLTO RESPIMAT entraîne une amélioration du score total moyen au QRSG après 12 semaines comparativement au placebo (paramètre d'évaluation principal) de -4,9 (IC à 95 % : -6,9, -2,9) et de -4,6 (IC à 95 % : -6,5, -2,6). Dans une analyse de données regroupées tirées d'essais de 12 semaines, il a été démontré qu'INSPIOLTO RESPIMAT entraîne une amélioration du score total moyen au QRSG après 12 semaines comparativement au tiotropium à 5 mcg de -2,1 (IC à 95 % : -3,5, -0,7). Dans l'analyse des données regroupées, la proportion de patients présentant une diminution cliniquement significative du score total au QRSG (définie comme étant une diminution d'au moins 4 unités par rapport à la valeur de départ) à la semaine 12 était plus élevée avec INSPIOLTO RESPIMAT (52 %) qu'avec le tiotropium à 5 mcg (41 %) et le placebo (32 %).

Essais cliniques à l'appui (Résultats liés aux exacerbations)

Il a été démontré précédemment que le tiotropium à 5 mcg entraîne une réduction significative sur le plan statistique du risque d'exacerbation de MPOC comparativement au placebo.

Dans le cadre d'un essai clinique à répartition aléatoire, à double insu, contrôlé par principe actif et à groupes parallèles d'une durée d'un an, l'effet d'INSPIOLTO RESPIMAT sur les exacerbations de MPOC a été comparé à celui observé avec le tiotropium à 5 mcg. Les exacerbations étaient définies comme étant « un complexe d'événements/symptômes du bas appareil respiratoire (aggravation ou apparition) associé à la MPOC sous-jacente d'une durée de trois jours ou plus et nécessitant une ordonnance d'antibiotiques et/ou de stéroïdes systémiques et/ou une hospitalisation ». Les patients admis à l'essai (3 939 patients sous INSPIOLTO RESPIMAT et 3 941 sous tiotropium à 5 mcg) présentaient des antécédents d'exacerbation de MPOC dans les 12 mois précédant l'essai.

L'utilisation concomitante de tout médicament respiratoire, à l'exception d'anticholinergiques, de bêta-agonistes à longue durée d'action et d'associations de ces types de médicaments, était permise, c'est-à-dire bêta-agonistes à action rapide, corticostéroïdes pour inhalation et xanthines. Le paramètre d'évaluation de l'efficacité principal était le taux annualisé d'exacerbations de MPOC modérées à graves. En majorité, les patients étaient des hommes (71 %) et de race blanche (79 %). L'âge moyen était de 66 ans et le VEMS moyen post-bronchodilatation correspondait à 45 % de la valeur prédite. Le traitement par INSPIOLTO RESPIMAT ne s'est pas avéré supérieur au tiotropium à 5 mcg en ce qui a trait au paramètre d'évaluation principal, soit le taux annualisé d'exacerbations de MPOC modérées à graves, avec un rapport des cotes de 0,93 (IC à 99 %, 0,85-1,02, $p=0,0498$). L'étude n'a pas atteint le niveau de signification prédéterminée de $p<0,01$.

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Pharmacologie chez l'animal

Les effets pharmacologiques observés avec le tiotropium et l'olodatérol dans les études non cliniques ont été ceux habituellement associés aux antagonistes muscariniques ou aux bêta₂-agonistes.

Pharmacologie chez l'humain

Veillez vous référer à [MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE](#).

TOXICOLOGIE

Les effets toxicologiques observés avec le tiotropium et l'olodatérol dans les études non cliniques ont été ceux habituellement associés aux antagonistes muscariniques ou aux bêta₂-agonistes et/ou une irritation locale.

Tiotropium :

Toxicité aiguë

La toxicité aiguë de l'inhalation et de la prise 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 de l'une ou l'autre 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 qu'une rhinite et une kérato-conjonctivite sèche ainsi qu'une 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 concentration sans effet toxique observé (CSETO) n'a pu être établie que dans un nombre limité d'études. La CSETO par inhalation était <0,013 mg/kg chez le rat et >0,010 mg/kg chez le chien. Les quelques changements qui n'avaient peut-être pas été prévus comprenaient des changements au niveau de l'appareil génito-urinaire et des 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 qui englobe la prostate. 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 (Ba 679 BR) 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 en fonction de la dose a été observée. La toxicité embryo-fœtale, considérée comme 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) du Ba 679 BR pour ce qui est de la toxicité maternelle et 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 leur progéniture, 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 mcg/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 de hamster chinois V79, 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.

Olodatérol :

Toxicité aiguë

La toxicité aiguë après l'administration d'une dose unique par inhalation, par voie orale et par voie intraveineuse à des souris et des rats était faible. La prise d'une seule dose d'olodatérol par voie orale a été bien tolérée chez les souris et les rats jusqu'à 1 000 mg/kg et 316 mg/kg, respectivement. Les études pharmacologiques sur l'innocuité d'une dose unique ont montré les effets attendus des bêta₂-agonistes, notamment la diminution de la tension artérielle et l'augmentation de la fréquence cardiaque et de la force de contraction.

Toxicité de doses répétées

Dans les études sur l'inhalation de doses répétées chez la souris, le rat et le chien, les effets étaient principalement liés aux propriétés bêta₂-adrénergiques de l'olodatérol, y compris l'augmentation du poids corporel, de la masse musculaire et de l'ingestion de nourriture (rongeurs). La réduction du poids des épидидymes et des testicules et l'augmentation du poids des ovaires et de l'utérus ainsi que l'augmentation du poids du cœur ont été souvent observées chez les rongeurs. Dans les études sur la toxicité effectuées chez le chien, les effets de l'olodatérol étaient principalement une augmentation de la fréquence cardiaque, des variations de la distribution du glycogène dans le foie et la nécrose des muscles papillaires, ainsi qu'une augmentation du poids corporel et une hausse des concentrations plasmatiques de créatine kinase et de créatinine liée aux propriétés bêta₂-adrénergiques de l'olodatérol. Un allongement de l'intervalle QTc a été observé chez le chien seulement après la prise d'olodatérol par voie orale. Une irritation des voies respiratoires supérieures se manifestant par des changements de l'épithélium des fosses nasales et du larynx, et par une nécrose du cartilage aryténoïde du larynx a été observée chez la souris et le rat à toutes les doses, y compris avec l'excipient; par conséquent, cet effet pourrait être attribué à la préparation elle-même. Tous ces résultats ont été observés seulement à des expositions supérieures à l'exposition de 5 mcg d'olodatérol chez l'humain. Bien qu'incertaine, la pertinence clinique de ces résultats est probablement faible.

Tableau 8 : Toxicologie subchronique et chronique (études pivots, durée maximale de traitement seulement)

| Type d'étude | Espèces | Voie d'administration | Doses (mcg/kg/jour) | Observations |
|--------------|----------------------|-----------------------|---------------------|--|
| 13 sem. | Souris CD1 | Inhalation | 63, 211, 900, 3 258 | <p><u>Les observations à toutes les doses comprenaient</u> la salivation excessive, une augmentation du poids corporel, de l'ingestion de nourriture et des taux de K⁺, une diminution des taux de triglycérides, une augmentation du poids des poumons, de la rate et du cœur. À <u>>211 mcg/kg</u>, augmentation du poids des ovaires et de l'utérus, et métaplasie pavimenteuse du larynx. À <u>>900 mcg/kg</u>, légère augmentation de la masse musculaire. À <u>3 258 mcg/kg</u>, épaissement de l'utérus et du myomètre, et augmentation du nombre de corps jaunes et de glandes kystiques dans l'endomètre. <u>Dans tous les groupes, y compris les groupes témoins,</u> hyperplasie cellulaire transitionnelle de l'épithélium laryngé.</p> <p>Dose sans effet nocif observé = 63 mcg/kg/jour, sans prise en compte des effets pharmacodynamiques</p> |
| 26 sem. | Rat Wistar | Inhalation | 49, 200, 3 400 | <p><u>Les observations à toutes les doses comprenaient</u> une augmentation du poids corporel, de l'ingestion de nourriture et de la masse musculaire squelettique, ainsi que légère hausse des paramètres hépatiques, diminution du tissu adipeux blanc et dégénérescence du cartilage laryngé. À <u>200 mcg/kg</u>, diminution du glycogène hépatique, métaplasie pavimenteuse du larynx et des cellules spumeuses des poumons. De plus, à <u>3 400 mcg/kg</u>, irritation des voies respiratoires, métaplasie pavimenteuse des fosses nasales, bifurcation du larynx et de la trachée, hémorragies dans le corps jaune, distension des cornes de l'utérus, diminution du poids des testicules. Tous les résultats étaient réversibles après le rétablissement.</p> <p>Dose sans effet nocif observé = 200 mcg/kg/jour, sans prise en compte des effets pharmacodynamiques</p> |
| 52 sem. | Chien de race beagle | Inhalation | 15, 60, 330 | <p><u>Les observations à toutes les doses comprenaient</u> une augmentation de la force cardiaque et de la fréquence cardiaque, s'atténuant au fur et à mesure que l'étude progressait, une sécheresse de la muqueuse</p> |

| | | | | |
|--|--|--|--|--|
| | | | | <p>buccale, une augmentation du poids corporel et des taux de CK et de créatinine plasmatiques, une diminution du poids de la prostate. À <u>60 mcg/kg</u>, arythmies ventriculaires, augmentation du QTf, de la cTnI et foyers de fibrose dans les muscles papillaires gauches du myocarde, variation de la quantité de glycogène et de sa distribution dans le foie et atrophie glandulaire de la prostate. De plus, à <u>330 mcg/kg</u>, augmentation de la tension artérielle et de l'atrophie glandulaire de la prostate.</p> <p>Dose sans effet nocif observé = 15 mcg/kg/jour, sans prise en compte des effets pharmacodynamiques</p> |
|--|--|--|--|--|

Toxicité pour la reproduction

Chez le rat, aucun effet tératogène n'a été observé après l'inhalation du médicament aux doses de 1 054 mcg/kg/jour (>2 600 fois l'exposition chez l'humain [ASC_(0-24 h)] à la dose de 5 mcg). Chez des lapines NZW gestantes, une dose inhalée de 2 489 mcg/kg/jour d'olodatérol (environ 7 130 fois l'exposition chez l'humain à la dose de 5 mcg selon l'ASC_(0-24 h)) a entraîné une toxicité fœtale résultant en une stimulation caractéristique des récepteurs bêta-adrénergiques; ces effets toxiques comprenaient des ossifications irrégulières, des os courts ou courbés, une ouverture partielle de l'œil, une fente palatine et des anomalies cardiovasculaires. Aucun effet significatif n'a été observé à une dose inhalée de 974 mcg/kg (environ 1 353 fois la dose de 5 mcg selon l'ASC_(0-24 h)).

Aucun trouble de la fertilité mâle ou femelle ni du développement embryonnaire précoce n'a été observé chez le rat à des doses pouvant atteindre 3 068 mcg/kg (environ 2 332 fois la dose de 5 mcg selon l'ASC_(0-24 h)).

Aucun effet n'a été observé sur l'accouplement, la fertilité ou la présence d'implants vivants jusqu'au jour de gestation 14/15/16 chez les animaux F1 chez le rat à des doses inhalées pouvant atteindre 3 665 mcg/kg/jour (environ 2 332 fois la dose de 5 mcg selon l'ASC_(0-24 h)).

Tableau 9 :

Étude de la toxicité sur la reproduction (études pivots)

| Type d'étude | Espèce | Voie d'administration | Doses (mcg/kg/jour) | Observations |
|--|-----------|-----------------------|---------------------|---|
| Fertilité, performance de reproduction et développement embryonnaire précoce | Rat SD | Inhalation | 58, 192, 3 068 | <u>Les observations à toutes les doses comprenaient</u> une salivation excessive, une rougeur cutanée, une augmentation du poids corporel et de l'ingestion de nourriture, une diminution du poids des testicules et des épидидymes. À <u>3 068 mcg/kg</u> : comportement apathique. Dose sans effet nocif observé, résultats paternels et maternels = 58 mcg/kg/jour; dose sans effet nocif observé, fertilité, développement embryonnaire, accouplement = 3 068 mcg/kg/jour |
| Développement embryo-fœtal | Rat SD | Inhalation | 64, 222, 1 054 | <u>Les observations maternelles à toutes les doses comprenaient</u> l'augmentation du poids corporel et de l'ingestion de nourriture. <u>Les observations embryo-fœtales comprenaient</u> une augmentation du poids corporel à toutes les doses. Dose sans effet nocif observé, résultats maternels et embryo-fœtaux = 1 054 mcg/kg/jour |
| Développement embryo-fœtal | Lapin NZW | Inhalation | 289, 974, 2 489 | <u>Les observations maternelles à toutes les doses comprenaient</u> une augmentation du poids corporel. <u>Les observations embryo-fœtales à la dose de 2 489 mcg/kg comprenaient</u> un épaississement des côtes / distorsion de la cage thoracique, des omoplates / humérus / radius / cubitus / fémurs / tibias / péronés courts ou courbés et/ou arthrogrypose combinés, une ouverture partielle de l'œil et/ou une fente palatine, des régions non ossifiées ou une ossification irrégulière des os du crâne, des côtes ou des os longs, anomalies cardiovasculaires. Dose sans effet nocif observé, résultats maternels = 2 489 mcg/kg/jour, dose sans effet nocif observé, résultats embryo-fœtaux = 974 mcg/kg/jour |
| Développement prénatal et postnatal, incluant la fonction maternelle | Rat SD | Inhalation | 58, 297, 3 665 | <u>Les observations maternelles à toutes les doses comprenaient</u> une augmentation du poids corporel et de la salivation. Dose sans effet nocif observé, F0 et F1 = 3 665 mcg/kg/jour |

Génotoxicité

Dans le test *in vivo* du micro-noyau sur la moelle osseuse réalisé après inhalation chez le rat (à des doses allant jusqu'à 1 092 fois la dose de 5 mcg selon l'ASC_(0-24 h)) ainsi que dans des tests *in vitro* de mutagénicité (test d'Ames, analyse des mutations du lymphome de la souris), l'olodatérol s'est révélé dénué de tout pouvoir génotoxique jusqu'à des doses très élevées. Une augmentation de la fréquence des micro-noyaux observée chez le rat après une exposition intraveineuse à au moins 5 500 fois la dose de 5 mcg selon l'ASC_(0-24 h) pourrait être liée à une érythropoïèse (compensatrice) stimulée par le médicament.

Carcinogénicité

Le traitement à vie chez le rat à des expositions environ 198 fois et 18 fois supérieures à celle obtenue à la dose de 5 mcg selon l'ASC_(0-24 h) a provoqué des léiomyomes du mésovarium propres à la classe et aux rongeurs. Le traitement à vie chez la souris à des expositions approximatives de 42 à 318 fois supérieures à celle obtenue à la dose de 5 mcg selon l'ASC_(0-24 h) a provoqué des tumeurs du muscle lisse (léiomyomes, léiomyosarcomes) de l'utérus et des foyers d'hyperplasie des cordons sexuels et du stroma gonadique, ainsi que des foyers d'hyperplasie lutéale. Des augmentations des léiomyomes et des léiomyosarcomes de l'appareil reproducteur des rongeurs femelles ont également été mises en évidence avec d'autres bêta₂-agonistes. La pertinence de ces observations pour l'emploi chez l'être humain est inconnue.

Tableau 10 : Carcinogénicité

| Type d'étude | Espèce | Voie d'administration | Doses (mcg/kg/jour) | Observations |
|-----------------|------------|-----------------------|---------------------|--|
| Carcinogénicité | Souris CD1 | Inhalation | 26, 77, 255 | <u>Les observations à toutes les doses comprenaient</u> une augmentation du poids corporel, de l'ingestion de nourriture et de la masse musculaire. Aux doses <u>>77 mcg/kg/jour</u> , une incidence accrue de léiomyomes et de léiomyosarcomes de l'utérus, de foyers d'hyperplasie des cordons sexuels et du stroma gonadique, ainsi que de foyers d'hyperplasie lutéale a été observée. Aucune tumeur n'a été observée chez les souris mâles aux doses allant <u>jusqu'à 255 mcg/kg/jour</u> . |
| Carcinogénicité | Rat Wistar | Inhalation | 26, 76, 270 | <u>Les observations à toutes les doses comprenaient</u> une augmentation du poids corporel, de l'ingestion de nourriture et de la masse musculaire. Aux doses <u>>26 mcg/kg/jour</u> , une incidence accrue de léiomyomes du mésovarium a été observée. |

Tiotropium et olodatérol

Toxicité de dose unique

La toxicité d'une dose unique de l'association de tiotropium et d'olodatérol prise par inhalation a fait l'objet d'études, et ce, pour trois rapports de doses chez des souris et des rats; ces études ont révélé une faible toxicité aiguë. Chez les souris, les doses létales approximatives étaient de 34,8+36,6 mg/kg pour l'association de tiotropium et d'olodatérol selon un rapport de 1:1. Chez les rats, aucun animal n'est mort; par conséquent, les doses létales approximatives étaient >17,9+18,8 mg/kg pour l'association de tiotropium et d'olodatérol selon un rapport de 1:1.

Toxicité de doses répétées

La toxicité de doses répétées de l'association de tiotropium et d'olodatérol prise par inhalation a fait l'objet d'études chez des rats (4 semaines) et des chiens (jusqu'à 13 semaines), et ce, à différents rapports de doses. Dans les études de 13 semaines chez le chien, une augmentation du poids corporel, des signes cliniques, des variations des paramètres cardiovasculaires et des activités des enzymes correspondantes ainsi que des manifestations pathologiques macroscopiques et microscopiques étaient des effets caractéristiques des anticholinergiques et des agonistes- β_2 . Dans les études de toxicité de 13 semaines avec le rapport de doses 1:1 pour l'association de tiotropium et d'olodatérol, la dose sans effet nocif observé (DSENO) était de 14 et de 16 mcg/kg/jour.

Toxicité pour la reproduction

Aucune étude portant sur la toxicité sur la reproduction n'a été réalisée pour l'association de médicaments.

Génotoxicité

Les tests *in vitro* de mutagénicité, réalisés avec le tiotropium ou l'olodatérol seuls, n'ont révélé aucun pouvoir génotoxique. Dans le test *in vivo* du micronoyau sur la moelle osseuse chez le rat, réalisé après inhalation à des doses allant jusqu'à 2 266+2 174 mcg/kg/jour de tiotropium et d'olodatérol pendant 4 semaines (rapport des doses de 1:1), l'association s'est révélée dénuée de tout pouvoir génotoxique.

Carcinogénicité

Aucune étude portant sur la carcinogénicité n'a été réalisée pour l'association médicamenteuse.

RÉFÉRENCES

1. Monographie de Spiriva Respimat actuellement en vigueur.
2. Monographie de Striverdi Respimat actuellement en vigueur.

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS AUX CONSOMMATEURS

Pr[®]Inspiolto[®] Respimat[®]

Tiotropium (sous forme de bromure de tiotropium monohydraté) / olodatérol (sous forme de chlorhydrate d'olodatérol), solution pour inhalation

Veillez lire attentivement ce dépliant avant de commencer à prendre INSPIOLTO RESPIMAT et chaque fois que vous renouvelez votre ordonnance. Ce dépliant sert de résumé et, par conséquent, ne contient pas tous les renseignements disponibles au sujet d'INSPIOLTO RESPIMAT. Veuillez discuter de votre affection médicale et de votre traitement avec votre professionnel de la santé, et demandez-lui si de nouveaux renseignements sont disponibles au sujet d'INSPIOLTO RESPIMAT.

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

À quoi sert ce médicament :

INSPIOLTO RESPIMAT est l'association de deux médicaments utilisés pour faciliter la respiration chez les personnes ayant des problèmes respiratoires dus à la maladie pulmonaire obstructive chronique ou MPOC (qui comprend la bronchite chronique et l'emphysème).

Comment agit ce médicament :

INSPIOLTO RESPIMAT renferme deux ingrédients actifs : le tiotropium, un antagoniste muscarinique à longue durée d'action (AMLA), et l'olodatérol, un bêta₂-agoniste à longue durée d'action (BALA).

Le tiotropium et l'olodatérol relâchent les muscles des parois des voies respiratoires de petit calibre des poumons. Ces deux médicaments agissent de concert pour dégager les voies respiratoires et faciliter le passage de l'air qui entre dans les poumons et en sort. La prise de tiotropium et d'olodatérol conformément aux directives du médecin aide à garder les voies respiratoires dégagées, ce qui peut aider à prévenir l'essoufflement et la respiration sifflante.

Quand ne devrait-on pas utiliser ce médicament :

Ne prenez pas INSPIOLTO RESPIMAT :

- si vous souffrez d'asthme;
- pour traiter des symptômes soudains de MPOC;
- si vous êtes allergique au bromure de tiotropium, au bromure d'ipratropium ou à d'autres médicaments anticholinergiques (qui renferment de l'atropine ou des dérivés de l'atropine);
- si vous êtes allergique au chlorhydrate d'olodatérol ou à d'autres médicaments renfermant un bêta-agoniste;
- si vous êtes allergique à l'un des ingrédients non médicinaux contenus dans cette préparation;
- si vous êtes âgé de moins de 18 ans.

Ingrédients médicinaux :

Bromure de tiotropium monohydraté et chlorhydrate d'olodatérol.

Ingrédients non médicinaux :

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

Présentation :

Solution pour inhalation.

Chaque bouffée libère 2,5 µg de tiotropium (sous forme de bromure de tiotropium monohydraté) et 2,5 µg d'olodatérol (sous forme de chlorhydrate d'olodatérol) dans l'embout buccal.

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

La cartouche INSPIOLTO RESPIMAT doit être utilisée uniquement avec l'inhalateur INSPIOLTO RESPIMAT.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde – Décès reliés à l'asthme

Les bêta₂-agonistes à longue durée d'action (BALA) augmentent le risque de décès dû à des problèmes d'asthme chez les patients asthmatiques. Dans le cadre d'une étude d'envergure sur l'asthme, un nombre plus élevé de patients ayant utilisé un autre BALA (salmétérol) sont décédés par suite de troubles asthmatiques comparativement aux patients n'ayant pas utilisé ce BALA. Cette constatation peut également s'appliquer à INSPIOLTO RESPIMAT.

INSPIOLTO RESPIMAT ne doit être utilisé que pour traiter la MPOC.

INSPIOLTO RESPIMAT ne doit pas être utilisé pour traiter l'asthme.

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

- vous avez des problèmes de cœur, tels qu'un battement de cœur rapide ou irrégulier ou un signal électrique anormal qu'on appelle « prolongation de l'intervalle QT »;
- vous présentez une tension artérielle élevée;
- vous souffrez de crises convulsives;
- vous avez des problèmes de la glande thyroïde;
- vous êtes atteint de diabète;
- vous prenez des médicaments semblables pour traiter votre maladie pulmonaire;
- vous réagissez fortement aux amines sympathomimétiques (classe de médicaments qui comprend des BALA) ou si vous êtes allergique au bromure d'ipratropium ou à d'autres médicaments anticholinergiques (qui renferment de l'atropine ou des dérivés de l'atropine);
- vous prenez des médicaments dont des gouttes pour les yeux, et tout médicament vendu sans ordonnance;
- vous avez d'autres problèmes de nature médicale, dont une difficulté à uriner ou une augmentation de la taille de la prostate;
- vous avez des problèmes avec vos yeux tels que le

- glaucome ou une douleur oculaire;
- vous avez des allergies à certains aliments ou médicaments;
- vous souffrez d'une maladie rénale;
- vous êtes enceinte ou prévoyez le devenir. On ne sait pas si INSPIOLTO RESPIMAT peut nuire à l'enfant à naître;
- vous allaitez. On ne sait pas si INSPIOLTO RESPIMAT est excrété dans le lait maternel et s'il peut nuire au nourrisson.

Pendant le traitement par INSPIOLTO RESPIMAT, avisez immédiatement votre médecin ou obtenez des soins médicaux d'urgence si vous présentez l'un ou l'autre des symptômes suivants :

- oppression dans la poitrine, toux, respiration sifflante ou essoufflement immédiatement après avoir inhalé le médicament (signes de bronchospasme);
- difficulté à respirer ou à avaler, enflure de la langue, des lèvres et du visage, urticaires ou démangeaisons, éruption cutanée (signes d'une réaction d'hypersensibilité). N'utilisez pas INSPIOLTO RESPIMAT de nouveau avant d'avoir communiqué avec votre médecin;
- vos symptômes de MPOC (essoufflement, respiration sifflante, toux) ne s'améliorent pas ou s'aggravent pendant votre traitement;
- difficulté à uriner ou douleur en urinant.

Autres mises en garde pertinentes

Traitement de la MPOC : INSPIOLTO RESPIMAT ne soulage pas les symptômes soudains de MPOC. Vous devriez toujours avoir avec vous un bronchodilatateur à courte durée d'action pour traiter les symptômes aigus. Si vous n'avez pas de bronchodilatateur pour inhalation à courte durée d'action, communiquez avec votre fournisseur de soins de santé pour obtenir une ordonnance.

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

Conduire et utiliser des machines : Il faut faire preuve de prudence lors de la conduite automobile ou de l'utilisation de machines puisque le traitement par INSPIOLTO RESPIMAT peut causer des étourdissements et une vision trouble. Si vous présentez des étourdissements, vous devriez éviter de conduire une automobile ou d'utiliser des machines.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Comme c'est le cas avec la plupart des médicaments, des interactions avec d'autres médicaments peuvent survenir. Mentionnez à votre médecin, votre infirmière ou votre pharmacien tous les autres 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.

Les médicaments suivants peuvent causer des interactions avec INSPIOLTO RESPIMAT :

- antidépresseurs, plus particulièrement les antidépresseurs tricycliques et les inhibiteurs de la monoamine-oxydase;
- médicaments semblables à INSPIOLTO RESPIMAT (autres antagonistes muscariniques à courte ou à longue durée d'action tels que l'ipratropium, le tiotropium, le glycopyrronium, l'aclidinium, l'umécridinium) utilisés pour traiter votre maladie pulmonaire, en raison du risque de surdosage;
- médicaments qui abaissent le taux de potassium dans le sang, comme des diurétiques (médicaments favorisant l'élimination de l'eau et utilisés pour traiter la tension artérielle élevée, p. ex., hydrochlorothiazide), d'autres bronchodilatateurs, comme les méthylxanthines (p. ex., théophylline) ou des stéroïdes (p. ex., prednisolone);
- bêta-bloquants utilisés pour traiter la tension artérielle élevée ou d'autres problèmes de cœur (p. ex., propranolol) ou le glaucome (p. ex., timolol).

UTILISATION ADÉQUATE DU MÉDICAMENT

- Veuillez lire le **mode d'emploi** avant d'utiliser INSPIOLTO RESPIMAT et chaque fois que vous renouvelez votre ordonnance étant donné qu'il pourrait comprendre de nouveaux renseignements. L'information contenue dans cette notice ne vise pas à remplacer la discussion avec votre médecin, votre infirmière ou votre pharmacien sur votre maladie ou votre traitement.
- Utilisez toujours le nouvel inhalateur INSPIOLTO RESPIMAT fourni avec chaque nouvelle ordonnance.
- Ne cessez pas de prendre INSPIOLTO RESPIMAT ni tout autre médicament utilisé pour maîtriser ou traiter votre MPOC, sauf sur la recommandation de votre fournisseur de soins de santé, car vos symptômes pourraient s'aggraver. Votre fournisseur de soins de santé modifiera votre traitement au besoin.
- Ne vaporisez pas le médicament dans vos yeux.
- Communiquez avec votre fournisseur de soins de santé ou obtenez des soins médicaux d'urgence si :
 - vos problèmes respiratoires s'aggravent pendant que vous utilisez INSPIOLTO RESPIMAT;
 - vous devez utiliser votre médicament de secours plus souvent que d'habitude;
 - votre inhalateur de secours ne parvient plus à soulager vos symptômes de façon efficace.

Dose habituelle pour adultes :

La dose recommandée d'INSPIOLTO RESPIMAT est de 2 bouffées (5 µg de tiotropium et 5 µg d'olodatérol), une fois par jour à la même heure chaque jour.

Surdosage :

En cas de surdosage, communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, le service d'urgence d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, même si vous n'avez aucun symptôme.

Omission de dose :

Si vous avez oublié de prendre une dose d'INSPIOLTO RESPIMAT, prenez-la dès que vous vous en souvenez. Ne prenez pas plus qu'une dose (deux bouffées) par jour. Par la suite, reprenez l'horaire habituel.

EFFETS SECONDAIRES ET MESURES À PRENDRE

Les effets secondaires peuvent comprendre :

- augmentation de la pression mesurée dans les yeux;
- halos autour des lumières ou images colorées associées à des yeux rouges;
- vision trouble;
- diarrhée;
- constipation;
- sécheresse de la bouche;
- inflammation de la bouche, des gencives et de la langue;
- difficulté à avaler;
- brûlures d'estomac;
- fatigue;
- sensation généralisée de malaise;
- inflammation de la gorge, des voies nasales et des sinus;
- rhume;
- infections fongiques dans la cavité buccale et la gorge;
- perte de liquide;
- mal de dos;
- articulations enflées et douloureuses;
- douleur musculaire;
- spasmes musculaires;
- étourdissements;
- difficulté à dormir;
- toux;
- douleur dans la bouche et la gorge;
- raucité de la voix;
- saignement du nez;
- mal de gorge et douleur en avalant;
- inflammation/irritation des cordes vocales;
- douleur en urinant;
- incapacité à vider la vessie;
- éruption cutanée;
- démangeaisons;
- urticaires;
- infections ou ulcères cutanés;
- sécheresse de la peau.

Si vous ressentez ces effets de façon intense, avisez votre médecin, votre infirmière ou votre pharmacien.

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 | Tension artérielle élevée ou basse : mal de tête, bourdonnement d'oreilles, sensation de tête légère, étourdissement, évanouissement | | ✓ |
| | Battements de cœur rapides ou irréguliers, palpitations, prolongation de l'intervalle QT | | ✓ |
| | Blocage dans les intestins ou absence de selles (occlusion intestinale, y compris iléus paralytique) | | ✓ |
| | Vision trouble ou douleur dans les yeux | | ✓ |
| | Réaction allergique : éruption cutanée, urticaires, enflure du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge, difficulté à avaler ou à respirer | | ✓ |
| | Broncho-spasme : respiration sifflante ou toux et difficulté à respirer | | ✓ |

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 | |
| Infection des voies urinaires : douleur et sensation de brûlure en urinant, besoin fréquent d'uriner | | ✓ | |
| Rare | | | |
| Enflure des pieds, des chevilles ou des jambes (œdème périphérique) | | ✓ | |
| Bronchite : essoufflement, toux, douleur dans la poitrine | | ✓ | |
| Infection des voies respiratoires inférieures : essoufflement, toux, douleur dans la poitrine | | ✓ | |
| Ischémie myocardique (diminution de la circulation sanguine dans le muscle cardiaque) : douleur dans la poitrine, difficulté à respirer, enflure des mains ou des pieds, brûlures d'estomac | | | ✓ |
| Fréquence inconnue | | | |
| Douleur dans la poitrine | | ✓ | |
| Taux élevé de sucre dans le sang : besoin fréquent d'uriner, soif et faim | ✓ | | |

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 | |
| Déséquilibre du pH sanguin (acidose métabolique) : douleur dans la poitrine, mal de tête, palpitations, nausées, vomissements, douleur à l'estomac | | | ✓ |
| Faible concentration de potassium dans le sang : battements de cœur irréguliers, faiblesse ou spasmes musculaires et sensation généralisée de malaise | | ✓ | |

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

ENTREPOSAGE

Gardez **INSPIOLTO RESPIMAT** à une température entre 15 et 30 °C. Ne conservez pas la cartouche et l'inhalateur **INSPIOLTO RESPIMAT** au congélateur. Gardez votre cartouche et votre inhalateur **INSPIOLTO 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 INSPIOLTO 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://produits-sante.canada.ca/dpd-bdpp/index-fra.jsp>), sur le site Web du fabricant (<https://www.boehringer-ingelheim.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 : 14 novembre 2019

MODE D'EMPLOI

2
bouffées
une fois
par jour

Introduction

Veillez lire ce **mode d'emploi** avant d'utiliser INSPIOLTO 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 INSPIOLTO RESPIMAT

Conservez INSPIOLTO 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 INSPIOLTO 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 INSPIOLTO RESPIMAT.

Quand doit-on remplacer l'inhalateur INSPIOLTO RESPIMAT?



- L'inhalateur INSPIOLTO 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 INSPIOLTO RESPIMAT se verrouille automatiquement. Il sera alors impossible de tourner la base.
- Il faut remplacer l'inhalateur INSPIOLTO 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.

Réponses aux questions fréquentes

Il est difficile d'enfoncer suffisamment la cartouche dans l'inhalateur :

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

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

Avez-vous utilisé INSPIOLTO RESPIMAT conformément aux directives (2 bouffées une fois par jour)? Votre inhalateur INSPIOLTO 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 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 INSPIOLTO RESPIMAT fonctionnait? Une fois que vous avez préparé votre inhalateur INSPIOLTO 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 INSPIOLTO RESPIMAT usagé? Vous devez toujours insérer une nouvelle cartouche dans un **NOUVEL** inhalateur INSPIOLTO RESPIMAT.

Le bouton d'activation ne peut pas être enfoncé :

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).

L'indicateur de doses sur l'inhalateur INSPIOLTO RESPIMAT indique-t-il zéro? L'inhalateur INSPIOLTO 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 INSPIOLTO RESPIMAT.

Mon inhalateur INSPIOLTO RESPIMAT ne vaporise pas de bruine :

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

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 INSPIOLTO RESPIMAT indique-t-il zéro? Si l'indicateur indique zéro, vous avez utilisé toutes les doses du médicament et l'inhalateur est verrouillé.

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

La base transparente ne tourne pas :

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

L'indicateur de doses sur l'inhalateur INSPIOLTO RESPIMAT indique-t-il zéro? L'inhalateur INSPIOLTO

Mon inhalateur INSPIOLTO RESPIMAT vaporise la bruine automatiquement :

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

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

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 INSPIOLTO RESPIMAT.

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).

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 **déclat** indiquant que la cartouche est bien enfoncée.



3

Remettre la base transparente

- Remettez la base transparente jusqu'à ce qu'un **déclat** 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 **déclat** 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 que le 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 3 étapes **T**OURNER, **O**UVRIR et **P**RESSER (TOP) encore une fois.

Fermez le capuchon.

