

MONOGRAPHIE DE PRODUIT
INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

Pr LUPIN-TIOTROPIUM

Capsules de poudre de tiotropium pour inhalation

Capsules de poudre pour inhalation, 18 mcg de tiotropium (sous forme de bromure de tiotropium monohydraté), inhalation orale

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

Les capsules doivent être utilisées seulement avec le dispositif pour inhalation

LupinHaler fourni

ATC R03BB04

Lupin Pharma Canada Limited
550-1111 rue St-Charles Ouest
Longueuil QC J4K 5G4

Date de l'autorisation initiale :
LE 10 MAI 2023

Numéro de contrôle de la soumission : 259779

RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE

4 Posologie et administration	04/2022
7 Mises en garde et précautions	04/2022

TABLE DES MATIÈRES

Les sections ou sous-sections qui ne sont pas pertinentes au moment de l'autorisation ne sont pas énumérées.

RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE.....	2
TABLE DES MATIÈRES	2
PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ	4
1 INDICATIONS.....	4
1.1. Enfants	4
1.2. Personnes âgées.....	4
2 CONTRE-INDICATIONS.....	4
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	4
4.1 Considérations posologiques	4
4.2 Dose recommandée et modification posologique.....	5
4.4 Administration	5
4.5 Dose oubliée	5
5 SURDOSAGE	5
6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE.....	6
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	7
7.1 Populations particulières.....	10
7.1.1. Femmes enceintes.....	10
7.1.2. Allaitement	10
7.1.3 Enfants.....	10
7.1.4 Personnes âgées	10
8 EFFETS INDÉSIRABLES.....	11
8.1 Aperçu des effets indésirables	11
8.2 Effets indésirables observés dans les essais cliniques	11
8.3 Effets indésirables peu courants observés au cours des essais cliniques	18

8.5	Effets indésirables observés après la mise en marché.....	19
9	INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	20
9.2	Aperçu des interactions médicamenteuses.....	20
9.4	Interactions médicament-médicament	20
9.5	Interactions médicament-aliment.....	20
9.6	Interactions médicament-plante médicinale.....	20
9.7	Interactions médicament-tests de laboratoire	20
10	PHARMACOLOGIE CLINIQUE	20
10.1	Mode d'action	20
10.2	Pharmacodynamie	21
10.3	Pharmacocinétique	25
11	ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT	28
12	INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION	28
PARTIE II : INFORMATIONS SCIENTIFIQUES.....		29
13	INFORMATIONS PHARMACEUTIQUES	29
14	ESSAIS CLINIQUES	30
14.1	Essais cliniques par indication	30
	Maladie pulmonaire obstructive chronique (MPOC).....	30
14.2	Études comparatives de biodisponibilité.....	35
15	MICROBIOLOGIE.....	36
16	TOXICOLOGIE NON CLINIQUE	38
RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT.....		39

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

LUPIN-TIOTROPIUM (bromure de tiotropium monohydraté) est indiqué pour :

- le traitement bronchodilatateur d'entretien unique quotidien prolongé de l'obstruction des voies aériennes chez les patients atteints de maladie pulmonaire obstructive chronique (MPOC), y compris la bronchite chronique et/ou l'emphysème.

LUPIN-TIOTROPIUM n'est **pas** indiqué comme traitement de secours pour atténuer les symptômes aigus de bronchospasme dans la MPOC.

1.1. Enfants

- Enfants (<18 ans) : L'innocuité et l'efficacité du tiotropium chez les patients âgés de moins de 18 ans n'ont pas été étudiées.

1.2. Personnes âgées

- Personnes âgées (≥65 ans) : Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire chez les patients âgés de 65 ans ou plus.

2 CONTRE-INDICATIONS

- LUPIN-TIOTROPIUM (bromure de tiotropium monohydraté) est contre-indiqué chez les patients ayant des antécédents d'hypersensibilité au bromure de tiotropium, à l'atropine ou à ses dérivés (p. ex., l'ipratropium), ou à tout composant de ce produit (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#) et [6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE](#)).

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.1 Considérations posologiques

- Des conseils du médecin sur l'arrêt tabagique doivent représenter la première étape du traitement de fumeurs atteints de MPOC, peu importe la présentation clinique, c.-à-d. bronchite chronique (avec ou sans restriction du débit de l'air) ou emphysème. L'arrêt tabagique est associé à des bienfaits symptomatiques considérables et présente un avantage prouvé en termes de survie.
- Les patients âgés, les patients présentant une atteinte hépatique et les patients présentant une atteinte rénale peuvent prendre LUPIN-TIOTROPIUM à la dose recommandée. Toutefois, comme c'est le cas pour tous les médicaments excrétés par voie rénale, l'administration de LUPIN-TIOTROPIUM doit être surveillée étroitement chez les patients présentant une atteinte rénale modérée à grave.
- LUPIN-TIOTROPIUM ne doit pas être utilisé pour le traitement initial des épisodes aigus de bronchospasme. Un bronchodilatateur pour inhalation à début d'action rapide et de courte durée doit être prescrit aux patients pour soulager les

symptômes aigus, tels que l'essoufflement. Les patients doivent être avisés d'avoir ce médicament à portée de la main en tout temps.

- Les patients doivent être avisés que pour retirer un bienfait optimal, LUPIN-TIOTROPIUM doit être utilisé régulièrement, et ce, même en l'absence de symptômes.
- L'utilisation de tiotropium n'a pas fait l'objet d'études chez les nourrissons et les enfants et le médicament ne doit donc pas être administré chez les personnes de ce groupe d'âge.

4.2 Dose recommandée et modification posologique

- La posologie recommandée de LUPIN-TIOTROPIUM (bromure de tiotropium monohydraté) est l'inhalation par voie orale du contenu d'une capsule (18 mcg), une fois par jour, au moyen du dispositif d'inhalation LupinHaler.
- **La capsule ne doit pas être avalée.**

Enfants (<18 ans) : LUPIN-TIOTROPIUM ne doit pas être utilisé chez les patients de moins de 18 ans.

Personnes âgées (≥65 ans) : Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire chez les patients âgés de 65 ans ou plus.

4.4 Administration

LUPIN-TIOTROPIUM doit être pris une fois par jour, à la même heure chaque jour, par inhalation orale au moyen du dispositif d'inhalation LupinHaler.

Lorsque LUPIN-TIOTROPIUM est prescrit, il faut enseigner aux patients le mode d'emploi adéquat du dispositif d'inhalation LupinHaler. Il faut demander aux patients qui n'obtiennent aucune amélioration de leur respiration si au lieu d'inhaler le médicament ils l'avalent (voir [RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT](#)).

4.5 Dose oubliée

Si les patients oublient de prendre une dose, celle-ci doit être prise dès qu'ils s'en rendent compte. Il ne faut pas prendre deux doses en même temps ou au cours de la même journée. Par la suite, l'horaire habituel peut être repris.

Les patients doivent être avisés de consulter immédiatement leur médecin s'ils prennent plus de 18 microgrammes de LUPIN-TIOTROPIUM.

5 SURDOSAGE

À dose élevée, le bromure de tiotropium peut causer des signes et des symptômes d'effets anticholinergiques exagérés, comme la constipation, des troubles mictionnels ou une augmentation de la pression intraoculaire qui cause de la douleur, des troubles de la vision ou un rougeoiement des yeux. En cas de signes de toxicité anticholinergique grave, il est recommandé de surveiller attentivement les signes vitaux et d'instaurer un traitement approprié.

Aucun effet indésirable anticholinergique systémique n'a été observé par suite de l'inhalation d'une seule dose maximum de 282 mcg de tiotropium chez des volontaires sains. De plus, aucun effet indésirable pertinent, outre une conjonctivite bilatérale et une sécheresse de la bouche (lesquelles sont disparues durant le traitement), n'a été observé par suite de l'administration d'une dose maximum de 141 mcg/jour de tiotropium pendant 7 jours chez des volontaires sains. Dans une étude à doses multiples menée auprès de patients atteints de MPOC ayant reçu une dose quotidienne maximale de 36 mcg de tiotropium pendant quatre semaines, la sécheresse de la bouche a été le seul effet indésirable observé imputable au tiotropium.

Ingestion accidentelle

Une intoxication aiguë causée par l'ingestion orale accidentelle des capsules LUPIN-TIOTROPIUM est peu probable étant donné la biodisponibilité orale faible du médicament.

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

6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE

Tableau 1 – Formes posologiques, concentrations, composition et emballage

Voie d'administration	Forme posologique / concentration / composition	Ingrédients non médicinaux
Inhalation orale	capsule / 18 mcg	lactose monohydraté (qui contient une protéine du lait)

Les capsules de LUPIN-TIOTROPIUM, contenant 18 mcg de tiotropium (équivalent à 22,5 mcg de bromure de tiotropium monohydraté), sont constituées d'une coiffe opaque blanche et d'un corps opaque blanc, portant l'inscription « LU » sur la coiffe et « T18 » sur le corps à l'encre noire. Les gélules de LUPIN-TIOTROPIUM contiennent également du lactose monohydraté (qui contient des protéines de lait) en tant que « support ». La poudre sèche contenue dans la gélule est destinée uniquement à l'inhalation orale.

Les capsules LUPIN-TIOTROPIUM sont partiellement remplies, mais elles contiennent la quantité exacte de médicament indiquée sur l'étiquette.

Dix capsules de LUPIN-TIOTROPIUM sont conditionnées dans des plaquettes alvéolées en aluminium/aluminium contenant 10 capsules avec des perforations horizontales et transversales séparant chaque cavité incorporée. Les types d'emballages suivants sont disponibles :

- Boîte de 30 capsules LUPIN-TIOTROPIUM (3 plaquettes alvéolées) et un dispositif LupinHaler.
- Boîte de 10 capsules LUPIN-TIOTROPIUM (1 plaquette alvéolée) et un dispositif LupinHaler.

Paquets de rechange :

- Boîte de 30 capsules LUPIN-TIOTROPIUM (3 plaquettes alvéolées)

DISPOSITIF D'INHALATION

Le dispositif d'inhalation LupinHaler est un dispositif d'inhalation à dose unique fabriqué à partir de matériaux plastiques (ABS) et d'acier inoxydable utilisé pour l'administration des capsules de LUPIN-TIOTROPIUM. Le dispositif LupinHaler est de couleur blanche avec un bouton perçant vert. Il porte l'inscription LupinHaler (poudre de bromure de tiotropium pour inhalation), le logo de la société Lupin. Le logo indique également que les gélules de bromure de tiotropium en poudre pour inhalation ne doivent pas être conservées dans le dispositif LupinHaler et que celui-ci ne doit être utilisé qu'avec des gélules de bromure de tiotropium en poudre pour inhalation.

Pour utiliser le système d'administration, une gélule de LUPIN-TIOTROPIUM est placée dans la chambre centrale du dispositif d'inhalation LupinHaler et la gélule est percée en appuyant et en relâchant le bouton de perforation vert situé sur le côté du dispositif. La formulation de tiotropium est dispersée dans le flux d'air lorsque le patient inhale lentement et profondément à travers l'embout buccal.

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Généralités

Les capsules LUPIN-TIOTROPIUM contiennent 5,5 mg de lactose monohydraté par capsule. Les patients qui présentent les problèmes héréditaires rares suivants ne doivent pas prendre ce médicament : intolérance au galactose, carence absolue en lactase ou malabsorption du glucose et du galactose.

Ne pas utiliser dans le cadre de soins aigus

LUPIN-TIOTROPIUM, en tant que bronchodilatateur d'entretien à prise unique quotidienne, ne doit pas être utilisé pour le traitement initial de crises aiguës de bronchospasme ou pour atténuer des symptômes aigus. En cas de crise aiguë, on doit utiliser un médicament bêta₂-agoniste à début d'action rapide.

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

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

Détérioration de la MPOC

Par ailleurs, on ne doit pas amorcer un traitement par LUPIN-TIOTROPIUM en présence d'une MPOC qui se détériore de façon marquée et rapide (en quelques heures ou jours), situation pouvant mettre en jeu le pronostic vital.

Si LUPIN-TIOTROPIUM ne maîtrise plus les symptômes de bronchoconstriction, si le bêta₂-agoniste en inhalation à courte durée d'action perd de son efficacité ou si le patient doit inhaler son bronchodilatateur à courte durée d'action plus souvent que d'habitude, c'est peut-être que sa maladie s'aggrave. Le cas échéant, on doit immédiatement réévaluer le patient et son traitement contre la MPOC. Une augmentation de la posologie quotidienne de LUPIN-TIOTROPIUM au-delà de la dose recommandée ne convient pas dans cette situation.

Utilisation excessive

LUPIN-TIOTROPIUM ne doit pas être pris plus d'une fois par jour ni à plus forte dose que recommandé. LUPIN-TIOTROPIUM ne doit pas être administré en association avec d'autres médicaments contenant un antagoniste muscarinique à longue durée d'action, car cela n'a pas été étudié et que cela pourrait causer un surdosage.

Effets anticholinergiques

Comme c'est le cas avec d'autres anticholinergiques, LUPIN-TIOTROPIUM doit être utilisé avec précaution chez les patients présentant une hyperplasie de la prostate symptomatique, un glaucome à angle étroit (voir Ophtalmologique) ou une rétention urinaire (voir Rénal).

Cardiovasculaire

Des effets cardiovasculaires, comme des arythmies cardiaques (p. ex., fibrillation auriculaire et tachycardie), peuvent être observés après l'administration d'antagonistes des récepteurs muscariniques (voir 8 [EFFETS INDÉSIRABLES](#)).

Le tiotropium doit être utilisé avec prudence chez les patients ayant récemment eu un infarctus du myocarde (<6 mois); qui présentent toute arythmie cardiaque instable ou menaçant le pronostic vital ou qui ont présenté toute arythmie cardiaque nécessitant une intervention ou un changement de traitement médicamenteux au cours de la dernière année; ou qui ont été hospitalisés en raison d'insuffisance cardiaque au cours de la dernière année. Ces patients ont été exclus des essais cliniques et ces affections médicales peuvent être affectées par le mécanisme d'action anticholinergique.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Aucune étude sur les effets du traitement sur la capacité de conduire ou d'utiliser des machines n'a été effectuée. La survenue d'étourdissements ou d'une vision trouble peut affecter la capacité de conduire et d'utiliser de la machinerie.

Immunitaire

Hypersensibilité

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

Des cas de réactions anaphylactiques suivant l'inhalation d'autres produits en poudre contenant du lactose (avec traces probables de protéines du lait) ont été signalés chez des patients qui présentaient une allergie grave aux protéines du lait; par conséquent, LUPIN-TIOTROPIUM doit être utilisé avec prudence chez les patients qui présentent une allergie grave aux protéines du lait.

Ophthalmologique

Aggravation du glaucome à angle étroit (voir [Effets anticholinergiques](#)).

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

Rénal

Comme c'est le cas avec tous les médicaments excrétés principalement par voie rénale, LUPIN-TIOTROPIUM doit être utilisé uniquement si les bienfaits prévus l'emportent sur les risques possibles chez les patients présentant une atteinte rénale modérée à grave (clairance de la créatinine ≤ 50 mL/min). Ces patients doivent être surveillés étroitement pour déceler l'apparition d'effets indésirables éventuels.

Aggravation de la rétention urinaire (voir [Effets anticholinergiques](#)).

LUPIN-TIOTROPIUM 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.

Santé reproductive : Potentiel des femmes et des hommes

- **Fertilité**

Aucune donnée clinique sur la fertilité n'est disponible pour le tiotropium. Une étude non clinique menée avec le tiotropium n'a révélé aucun effet indésirable sur la fertilité (voir [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE](#)).

Respiratoire

Bronchospasme paradoxal

Les médicaments administrés par inhalation peuvent causer un bronchospasme. Le cas échéant, le traitement par LUPIN-TIOTROPIUM doit être interrompu immédiatement et d'autres options thérapeutiques doivent être envisagées.

7.1 Populations particulières

7.1.1. Femmes enceintes

Femmes enceintes : Il existe peu de données sur l'administration de tiotropium chez la femme enceinte. Les études animales n'indiquent pas d'effets néfastes directs ni indirects sur le plan de la toxicité pour la reproduction (voir [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE](#)). Étant donné que les études sur la reproduction animale ne reflètent pas toujours la réponse chez les humains, LUPIN-TIOTROPIUM ne doit être utilisé durant la grossesse que si les bienfaits l'emportent sur les risques possibles pour l'enfant à naître.

Travail et accouchement : L'innocuité et l'efficacité du tiotropium n'ont pas été examinées durant l'accouchement.

7.1.2. Allaitement

Des études sur des rongeurs allaitant ont démontré que de petites quantités de tiotropium (1,9 %) étaient excrétées dans le lait pendant deux jours. Il n'existe aucune donnée clinique obtenue auprès de mères allaitant exposées au tiotropium. LUPIN-TIOTROPIUM ne doit donc pas être utilisé par les mères allaitant sauf si les bienfaits prévus l'emportent sur les risques possibles pour le nourrisson.

7.1.3 Enfants

Enfants (<18 ans) : Santé Canada ne dispose d'aucune donnée; par conséquent, l'indication d'utilisation dans la population pédiatrique n'est pas autorisée par Santé Canada.

7.1.4 Personnes âgées

Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire chez les patients âgés de 65 ans et plus.

8 EFFETS INDÉSIRABLES

8.1 Aperçu des effets indésirables

Les réactions indésirables associées au tiotropium sont semblables à celles associées aux autres bronchodilatateurs anticholinergiques. Bon nombre des réactions indésirables mentionnées peuvent être attribuées aux propriétés anticholinergiques du tiotropium.

Dans le cadre d'études cliniques contrôlées, les effets indésirables observés couramment étaient des effets indésirables anticholinergiques tels que la sécheresse de la bouche, laquelle est survenue chez environ 4 % des patients. Dans 28 études cliniques, la sécheresse de la bouche a entraîné l'abandon du traitement chez 18 des 9 647 patients traités par tiotropium (0,2 %).

Les autres effets indésirables pouvant être associés à des effets anticholinergiques comprennent : palpitations, tachycardie supraventriculaire, fibrillation auriculaire, vision trouble, glaucome, constipation et occlusion intestinale, y compris l'iléus paralytique, et la rétention urinaire.

Le nombre d'effets anticholinergiques pourrait augmenter avec l'âge.

8.2 Effets indésirables observés dans les essais cliniques

Les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières. Les taux d'effets indésirables qui y sont observés ne reflètent donc pas nécessairement les taux observés en pratique, et ces taux ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre d'essais cliniques portant sur un autre médicament. Les informations sur les effets indésirables provenant d'essais cliniques peuvent être utiles pour déterminer et estimer les taux de réactions indésirables aux médicaments lors d'une utilisation réelle.

Sur les 1 456 patients ayant participé aux quatre études cliniques contrôlées d'un an, les 1 207 ayant participé aux deux études cliniques contrôlées de six mois et les 5 993 patients ayant pris part à l'étude de quatre ans, 906, 402 et 2 986, respectivement, ont reçu la dose unquotidienne recommandée de 18 mcg de tiotropium.

Études d'un an

Des doses unquotidiennes de tiotropium ont été évaluées chez des patients atteints de MPOC dans le cadre de quatre études contrôlées, multicentriques, d'une durée d'un an. Le tableau suivant indique les effets indésirables survenus à une fréquence ≥ 3 % dans le groupe tiotropium des études contrôlées par placebo, et lorsque la fréquence dans le groupe tiotropium dépassait celle observée avec le placebo de ≥ 1 %. La fréquence des effets correspondants dans les études contrôlées par ipratropium est incluse à titre de comparaison.

Tableau 2 : Incidence d'effets indésirables (% de patients) dans les études cliniques d'un an sur la MPOC

	Études contrôlées par placebo – Données combinées (Études 205.114/117 et 205.115/208)		Études contrôlées par ipratropium – Données combinées (Études 205.122A/126A et 205.122B/126B)	
Système organique Effet	tiotropium [n=550]	PLACEBO [n=371]	tiotropium [n=356]	IPRATROPIUM [n=179]
Organisme en entier				
Accidents	13	11	5	8
Douleur thoracique (non spécifique)	7	5	5	2
Œdème déclive	5	4	3	5
Troubles de l'appareil gastro-intestinal				
Douleur abdominale	5	3	6	6
Constipation	4	2	1	1
Sécheresse de la bouche*	16	3	12	6
Dyspepsie	6	5	1	1
Vomissements	4	2	1	2
Appareil musculo-squelettique				
Myalgie	4	3	4	3
Troubles du mécanisme de résistance				
Infection	4	3	1	3
Candidose	4	2	3	2
Appareil respiratoire (supérieur)				
Épistaxis	4	2	1	1
Pharyngite	9	7	7	3
Rhinite	6	5	3	2
Sinusite	11	9	3	2
Infection des voies respiratoires supérieures	41	37	43	35
Troubles de la peau et des annexes				
Éruption cutanée	4	2	2	2
Appareil urinaire				
Infection urinaire	7	5	4	2

* La sécheresse de la bouche était habituellement bénigne et a été associée à un taux d'abandon du traitement de 0,3 % chez les patients ayant reçu du tiotropium.

L'arthrite, la toux et des symptômes pseudo-grippaux se sont manifestés à une fréquence de ≥ 3 % dans le groupe tiotropium, mais dépassaient l'incidence observée dans le groupe placebo de < 1 %.

Études de six mois

Des doses unquotidiennes du tiotropium ont été évaluées chez des patients atteints de MPOC dans le cadre de deux études multicentriques, de six mois, contrôlées par le salmétérol et le placebo. Le tableau suivant indique les effets indésirables dont la fréquence était ≥ 3 % dans le groupe ayant reçu la dose unquotidienne de 18 mcg de tiotropium et dont la fréquence dans le groupe tiotropium dépassait celle du groupe placebo d'au moins 1 %.

Tableau 3 : Incidence d'effets indésirables (% de patients*) dans les études cliniques de six mois sur la MPOC

Système organique Effet	Données combinées (Études 205.130 et 205.137)		
	tiotropium [n=402]	SALMÉTÉROL [n=405]	PLACEBO [n=400]
Organisme en entier			
Accidents	4,2	5,2	2,5
Douleur lombaire	4,0	4,0	3,0
Céphalée	6,5	6,9	4,5
Symptômes pseudo-grippaux	6,7	5,2	4,0
Troubles de l'appareil gastro-intestinal			
Sécheresse de la bouche	8,2	1,7	2,3
Appareil respiratoire (supérieur)			
Pharyngite	4,5	3,5	3,0
Infection des voies respiratoires supérieures	19,4	17,0	16,0
Appareil respiratoire (inférieur)			
Toux	5,2	5,9	3,5

* Les pourcentages ont été calculés à l'aide du nombre total de patients traités à titre de dénominateur.

Étude à long terme (4 ans)

Les effets à long terme du traitement par le tiotropium ont été évalués dans le cadre d'une étude multinationale contrôlée par placebo de quatre ans (205.235) menée auprès de 5 993 patients atteints de MPOC durant laquelle tous les patients pouvaient prendre tout médicament respiratoire prescrit par leur professionnel de la santé, à l'exception d'autres agents anticholinergiques pour inhalation. Au total, cette étude comptait 9 468 personnes-années d'exposition au tiotropium et 8 746 personnes-années d'exposition au placebo, incluant la période de suivi de 30 jours.

Des effets indésirables ont été observés chez 93 % des patients du groupe recevant le tiotropium et 92 % des patients du groupe placebo. La proportion de patients ayant présenté des effets indésirables graves était de 52 % dans le groupe tiotropium et de 50 % dans le groupe placebo. Des effets mortels sont survenus durant la période de traitement chez 381 patients (12,8 %) traités par tiotropium et 411 patients (13,7 %) du groupe placebo.

Compte tenu de la durée de l'étude et des différences en termes de taux d'abandon du traitement, il est plus approprié d'établir des comparaisons entre les médicaments à l'étude à

l'aide des taux ajustés d'exposition (c.-à-d. taux d'incidence). Les taux d'incidence d'effets sélectionnés sont calculés en divisant le nombre de patients présentant l'effet par le nombre de personnes-années à risque. La période à risque correspond au temps d'exposition +30 jours pour les sujets qui n'ont pas présenté un effet spécifique, et au temps entre le début du traitement et l'apparition de l'effet spécifique pour les sujets ayant présenté l'effet. Les taux sont exprimés par 100 personnes-années à risque pour le tiotropium ou le placebo.

Les effets indésirables les plus courants étaient les exacerbations de MPOC (65 % des patients), la pneumonie (14 % des patients) et la dyspnée (14 % des patients). Le taux d'incidence par 100 personnes-années pour les exacerbations de MPOC était de 45,5 et de 38,1 pour le placebo et le tiotropium, respectivement. Le taux par 100 personnes-années pour la pneumonie était de 5,14 avec le placebo et de 4,94 pour le tiotropium (Tableau 4).

Tableau 4 : Proportion [N (%)] de patients présentant des effets indésirables dont l'incidence du terme préconisé était >3 % – termes préconisés combinés pour le tiotropium¹ – patients traités (Étude 205.235)

	Tiotropium N=2 986		Placebo N=3 006	
	N (%)	TI ²	N (%)	TI ²
Total de patients avec effets indésirables	2 764 (92,6)		2 774 (92,3)	
Exacerbation de MPOC	1 934 (64,8)	38,1	1 986 (66,1)	45,5
Pneumonie	433 (14,5)	4,94	418 (13,9)	5,14
Dyspnée	364 (12,2)	4,09	443 (14,7)	5,49
Rhinopharyngite	373 (12,5)	4,33	324 (10,8)	4,06
Infection des voies respiratoires supérieures	298 (10,0)	3,38	290 (9,6)	3,57
Hypertension	275 (9,2)	3,08	284 (9,4)	3,45
Bronchite	232 (7,8)	2,57	233 (7,8)	2,82
Toux	238 (8,0)	2,64	213 (7,1)	2,57
Douleur dorsale	198 (6,6)	2,18	188 (6,3)	2,25
Infections des voies urinaires	190 (6,4)	2,08	169 (5,6)	2,00
Sinusite	194 (6,5)	2,14	160 (5,3)	1,90
Grippe	158 (5,3)	1,73	158 (5,3)	1,87
Céphalée	171 (5,7)	1,88	136 (4,5)	1,61
Œdème	145 (4,9)	1,57	130 (4,3)	1,52
Constipation	151 (5,1)	1,63	111 (3,7)	1,29
Diarrhée	138 (4,6)	1,50	122 (4,1)	1,43
Cataracte	120 (4,0)	1,30	123 (4,1)	1,45
Fibrillation auriculaire	119 (4,0)	1,28	113 (3,8)	1,32
Sécheresse de la	152 (5,1)	1,68	80 (2,7)	0,93

	Tiotropium N=2 986		Placebo N=3 006	
	N (%)	TI ²	N (%)	TI ²
bouche				
Dépression	131 (4,4)	1,42	98 (3,3)	1,14
Insomnie	131 (4,4)	1,42	91 (3,0)	1,06
Arthralgie	125 (4,2)	1,36	94 (3,1)	1,10
Hyperplasie bénigne de la prostate	122 (4,1)	1,32	96 (3,2)	1,12
Rhinite	101 (3,4)	1,09	112 (3,7)	1,32
Douleur abdominale	113 (3,8)	1,22	96 (3,2)	1,12
Insuffisance respiratoire	88 (2,9)	0,94	120 (4,0)	1,39
Hypercholestérolémie	104 (3,5)	1,12	97 (3,2)	1,13
Nausée	93 (3,1)	1,00	94 (3,1)	1,09
Étourdissements	103 (3,4)	1,11	81 (2,7)	0,94

¹ les termes préconisés pour le tiotropium comprennent de multiples termes préconisés dans MedDRA, ² taux d'incidence par 100 personnes-années

Outre le cancer du poumon, les autres effets indésirables graves signalés par >1 % des patients de l'un ou l'autre des groupes étaient soit de nature cardiaque ou respiratoire et sont énumérés au Tableau 5.

La raison la plus courante de l'abandon du traitement était une exacerbation de la maladie respiratoire sous-jacente du patient.

Tableau 5 : Proportion [n (%)] de patients présentant des effets indésirables graves¹ et taux d'incidence (par 100 personnes-années) – Effets indésirables signalés durant le traitement (du premier au dernier jour de traitement par le médicament à l'étude +30 jours) par >1 % des patients de l'un ou l'autre des groupes de traitement et classifiés par système organique. (Étude 205.235)

	Tiotropium N = 2 986		Placebo N = 3 006	
	N (%)	TI	N (%)	TI
Effets cardiaques	322 (10,8)	3,56	350 (11,6)	4,22
Angor	48 (1,6)	0,51	31 (1,0)	0,36
Fibrillation auriculaire	69 (2,3)	0,74	67 (2,2)	0,77
Insuffisance cardiaque	57 (1,9)	0,61	42 (1,4)	0,48
Insuffisance cardiaque congestive	27 (0,9)	0,29	42 (1,4)	0,48
Coronaropathie	20 (0,7)	0,21	32 (1,1)	0,37

	Tiotropium N = 2 986		Placebo N = 3 006	
	N (%)	TI	N (%)	TI
Infarctus du myocarde	65 (2,2)	0,69	84 (2,8)	0,97
Effets au niveau des voies respiratoires (inférieures)	911 (30,5)	11,32	985 (32,8)	13,47
Bronchite	35 (1,2)	0,37	27 (0,9)	0,31
Exacerbation de MPOC	688 (23,0)	8,19	742 (24,7)	9,70
Dyspnée	36 (1,2)	0,38	54 (1,8)	0,62
Pneumonie	296 (9,9)	3,28	290 (9,6)	3,46
Insuffisance respiratoire	85 (2,8)	0,90	113 (3,8)	1,31

¹ à l'exclusion du cancer du poumon (multiples termes différents)

Base de données regroupées sur l'innocuité

Analyse regroupée des études sur le tiotropium (18 mcg) comparé au placebo

1) Preuves tirées d'études cliniques. Tous les participants aux études

Les données figurant dans cette section sont tirées de données regroupées provenant de 28 études cliniques à répartition aléatoire, contrôlées par placebo et à groupes parallèles de phase III et IV, dont les périodes de traitement variaient entre quatre semaines et quatre ans. La date limite de ces analyses était le 17 décembre 2010. Les réactions indésirables médicamenteuses ont été identifiées à partir des données recueillies dans le cadre d'études cliniques. La base d'études cliniques comprend 9 647 patients pour un total de 12 469 personnes-années d'exposition au tiotropium. Pour chaque traitement, la mention « N avec effet » indique le nombre de patients présentant l'effet ou la réaction indésirable médicamenteuse spécifique.

Les fréquences assignées aux effets indésirables énumérés ci-dessous ont été calculées en fonction des taux d'incidence bruts des réactions indésirables médicamenteuses (c.-à-d. aux effets attribués au tiotropium) observées dans le groupe du tiotropium (9 647 patients) dans le cadre de 28 études cliniques contrôlées par placebo regroupées dont les périodes de traitement variaient de quatre semaines à quatre ans.

La fréquence est définie selon la convention suivante :

Très courante ($\geq 1/10$); courante ($\geq 1/100$ à $< 1/10$); peu courante ($\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$); rare ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1\ 000$); très rare ($< 1/10\ 000$), inconnue (ne peut être estimée à partir des données disponibles).

Tableau 6 : Réactions indésirables médicamenteuses

Terme préconisé dans MedDRA	Fréquence
Troubles métaboliques et nutritionnels	
Déshydratation	Inconnue*
Troubles du système nerveux	
Étourdissements	Peu courante
Insomnie	Rare
Troubles oculaires	
Vision trouble	Peu courante
Glaucome	Rare
Augmentation de la pression intraoculaire	Rare
Troubles cardiaques	
Fibrillation auriculaire	Peu courante
Tachycardie supraventriculaire	Rare
Tachycardie	Rare
Palpitations	Rare
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux	
Pharyngite	Peu courante
Dysphonie	Peu courante
Toux	Peu courante
Bronchospasme	Rare
Épistaxis	Rare
Laryngite	Rare
Sinusite	Rare
Troubles gastro-intestinaux	
Sécheresse de la bouche, habituellement bénigne	Courante
Stomatite	Rare
Reflux gastro-œsophagien	Peu courante
Constipation	Peu courante
Occlusion intestinale, y compris iléus paralytique	Rare
Gingivite	Rare
Glossite	Rare
Candidose oropharyngée	Peu courante
Dysphagie	Rare
Troubles des tissus cutanés et sous-cutanés, troubles du système immunitaire	

Terme préconisé dans MedDRA	Fréquence
Éruption cutanée	Peu courante
Urticaire	Rare
Prurit	Rare
Hypersensibilité (y compris réactions immédiates)	Rare
Œdème de Quincke	Rare
Infection cutanée, ulcère cutané	Inconnue*
Peau sèche	Inconnue*
Troubles musculo-squelettiques et des tissus conjonctifs	
Inflammation articulaire	Inconnue*
Troubles rénaux et urinaires	
Dysurie	Peu courante
Rétention urinaire (habituellement chez les hommes présentant des facteurs prédisposants)	Peu courante
Infection des voies urinaires	Rare

*aucun effet attribué au tiotropium chez les 9 647 patients traités par tiotropium; toutefois, les effets sont considérés comme étant des réactions indésirables médicamenteuses associées au tiotropium

8.3 Effets indésirables peu courants observés au cours des essais cliniques

Études d'un an

Les autres effets survenus dans le groupe tiotropium à une fréquence de 1 à 3 % dans les études contrôlées par placebo et dont l'incidence dépassait celle observée avec le placebo étaient :

Organisme en entier : réaction allergique, douleur aux jambes;

Système nerveux central et périphérique : dysphonie, paresthésie;

Troubles de l'appareil gastro-intestinal : trouble gastro-intestinal non spécifié, reflux gastro-œsophagien, stomatite (y compris gingivite ulcéro-nécrotique aiguë);

Troubles métaboliques et nutritionnels : hypercholestérolémie, hyperglycémie;

Troubles de l'appareil musculo-squelettique : douleur squelettique;

Troubles myo-endo-péricardiques et de l'appareil valvulaire : angine de poitrine (y compris angine de poitrine aggravée);

Troubles psychiatriques : dépression;

Troubles du mécanisme de résistance : zona;

Trouble de l'appareil respiratoire (supérieur) : laryngite;

Troubles visuels : cataractes.

Les effets indésirables dont l'incidence était entre >0,1 % et <1 % et dépassant celle du placebo comprenaient :

Appareil cardiovasculaire : tachycardie;

Appareil urinaire : miction difficile et rétention urinaire (chez les hommes présentant des facteurs prédisposants);

Réactions d'hypersensibilité : œdème de Quincke (1 patient sur 906 dans les quatre études d'un an).

Comme c'est le cas pour les autres médicaments administrés par inhalation, une irritation oropharyngée et un bronchospasme paradoxal ont été observés.

8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché

Les effets indésirables suivants ont été identifiés principalement dans des rapports internationaux de surveillance après la commercialisation de tiotropium : dysphonie, épistaxis, palpitations, étourdissements, éruptions cutanées, urticaire, prurit, fibrillation auriculaire et tachycardie.

Les cas d'effets indésirables signalés après la commercialisation du produit comprennent également de rares rapports de syncope/perte de conscience, de douleur thoracique, d'infarctus du myocarde, d'angine de poitrine, d'arythmie et d'insuffisance cardiaque. Étant donné que ces réactions sont déclarées volontairement par un nombre incertain de patients, il n'est pas toujours possible d'estimer leur fréquence ni d'établir un lien de causalité avec le médicament.

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses

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 [10.3 Pharmacocinétique](#)). Le tiotropium n'inhibe pas le cytochrome P450 1A1, 1A2, 2B6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1, 3A4, et ce, même à des concentrations sus-thérapeutiques; par conséquent, les interactions métaboliques avec le tiotropium significatives sur le plan clinique sont peu probables.

9.4 Interactions médicament-médicament

Bien qu'aucune étude officielle sur les interactions médicamenteuses n'ait été effectuée, le bromure de tiotropium a été utilisé dans le traitement de la MPOC en association avec d'autres médicaments, y compris des bronchodilatateurs sympathomimétiques, des méthylxanthines, et des stéroïdes oraux et pour inhalation, et ce, sans preuve clinique d'interactions médicamenteuses.

Anticholinergiques

L'administration à long terme de bromure de tiotropium en association avec d'autres médicaments à base d'anticholinergiques n'a pas fait l'objet d'études. Un effet additif est possible à l'utilisation concomitante avec un autre médicament anticholinergique. Par conséquent, il faut éviter l'administration concomitante de LUPIN-TIOTROPIUM avec d'autres médicaments anticholinergiques en raison du risque d'augmentation des effets indésirables anticholinergiques.

9.5 Interactions médicament-aliment

La prise de nourriture ne doit pas influencer l'absorption du tiotropium.

9.6 Interactions médicament-plante médicinale

Aucune interaction avec des plantes médicinales n'a été établie.

9.7 Interactions médicament-tests de laboratoire

Aucune interaction avec des tests de laboratoire n'a été établie.

10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.1 Mode d'action

Le tiotropium est un antagoniste des récepteurs muscariniques à longue durée d'action (AMLA), aussi caractérisé d'anticholinergique. L'affinité de l'agent est similaire pour les sous-types des récepteurs muscariniques M1 à M5. Dans les poumons, l'inhibition des récepteurs M3 au niveau du muscle lisse entraîne la relaxation des voies aériennes. La nature compétitive et réversible de l'antagonisme a été décrite pour des récepteurs d'origine humaine et animale et dans des préparations d'organes isolés. Le récepteur M3 est le principal sous-type de récepteur muscarinique responsable de la bronchoconstriction produite par l'acétylcholine. Parmi les autres sous-types de récepteurs muscariniques ayant un rôle physiologique connu, les récepteurs M2 sont responsables des effets d'inhibition parasympathique de la fréquence cardiaque.

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 unquotidienne.

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

10.2 Pharmacodynamie

Principaux effets pharmacodynamiques

Le principal effet pharmacodynamique chez les sujets atteints de MPOC est la bronchodilatation suivant l'inhalation de tiotropium, qui est principalement un effet spécifique au site plutôt qu'un effet systémique. L'administration unique quotidienne de bromure de tiotropium à des sujets atteints de MPOC a permis d'obtenir une amélioration significative de la fonction pulmonaire (volume expiratoire maximum en une seconde, VEMS; capacité vitale forcée, CVF) dans les 30 minutes suivant l'administration de la première dose; cette amélioration s'est maintenue pendant 24 heures.

La durée de l'effet de tiotropium a été déterminée lors d'une étude clinique à répartition aléatoire, contrôlée par placebo, de 6 semaines, comprenant des mesures spirométriques prises toutes les 3 heures chez 105 patients atteints de MPOC.

L'administration unique quotidienne de tiotropium a permis d'obtenir une amélioration significative de la fonction pulmonaire (volume expiratoire maximum en une seconde, VEMS; capacité vitale forcée, CVF) dans les 30 minutes suivant l'administration de la première dose; cette amélioration s'est maintenue pendant 24 heures, peu importe si le tiotropium était administré le matin ou le soir.

L'inhalation répétée du tiotropium n'a entraîné aucune tolérance aux effets bronchodilatateurs du médicament.

Début de l'état d'équilibre pharmacodynamique

Des résultats d'études indiquent que l'état d'équilibre pharmacodynamique a été atteint durant la première semaine de l'administration de la dose et que la majorité de la bronchodilatation avait été observée au plus tard la troisième journée; de plus, des études à doses multiples corroborent la posologie unique quotidienne du tiotropium administrée par l'inhalation d'une poudre sèche.

Dosage – doses multiples

Une dose de 9 mcg a permis d'obtenir 75 % de l'effet maximum, la dose de 18 mcg a permis d'obtenir 85 %, et la dose de 36 mcg 92 %. Les données semblent indiquer qu'une dose d'environ 18 mcg était plus efficace que des doses moins élevées et presque aussi efficace qu'une dose d'environ 36 mcg. Une dose inférieure à 36 mcg a été jugée préférable en raison de l'incidence accrue de sécheresse de la bouche à des doses égales ou supérieures à 36 mcg; par conséquent, la dose de 18 mcg a donc été proposée. Les données indiquent également qu'étant donné que les différences entre le VEMS en fin de dose et le VEMS_(0-6 h) moyen étaient minimales, une posologie unique quotidienne pour le tiotropium serait appropriée.

Effets pharmacodynamiques secondaires

Des études sur des doses sus-thérapeutiques ont corroboré la diminution de la salivation comme l'un des effets les plus sensibles. Cet effet physiologique clinique s'est traduit par des rapports de sécheresse de la bouche.

Électrophysiologie cardiaque

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

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

Étude sur l'efficacité et l'innocuité à long terme de 4 ans

L'efficacité et l'innocuité du traitement à long terme par le tiotropium ont été évaluées dans le cadre d'une étude clinique multinationale, multicentrique, à double insu, à répartition aléatoire, contrôlée par placebo et à groupes parallèles de quatre ans (étude 205.235) menée auprès de 5 993 patients atteints de MPOC modérée à grave. L'âge moyen des patients était de 65 ± 8 ans (entre 40 et 88 ans) et leur VEMS post-bronchodilatation était ≤ 70 % de la valeur prédite au début de l'étude.

L'effet du tiotropium sur le taux de détérioration du VEMS a été évalué auprès de patients atteints de MPOC qui pouvaient recevoir tout traitement (y compris des bêta-agonistes à courte durée d'action, des bêta-agonistes à longue durée d'action, des stéroïdes pour inhalation ou des théophyllines), à l'exception d'autres agents anticholinergiques pour inhalation. Les résultats à long terme sur la qualité de vie liée à la santé, les exacerbations, les hospitalisations dues aux exacerbations et la mortalité ont également été évalués.

Résultats de l'étude

Le tiotropium a permis de maintenir les améliorations observées au niveau du VEMS pendant les 4 ans, mais n'a pas influencé le taux de détérioration du VEMS annualisé. On n'a observé aucune différence significative entre les groupes de traitement en ce qui a trait au taux de détérioration annuel moyen des deux paramètres principaux d'évaluation de l'efficacité (soit le VEMS pré-bronchodilatateur ou post-bronchodilatateur) et à la CVF à partir du 30^e jour jusqu'à la fin du traitement.

En ce qui concerne le VEMS pré-bronchodilatateur moyen, la différence moyenne estimée entre le tiotropium et le groupe témoin variait de 87 à 103 mL (valeur $p < 0,0001$), du jour 30 au mois 48, pour une différence moyenne globale de 94 mL (valeur $p < 0,0001$).

Les données relatives à la mortalité ont été utilisées comme paramètre d'évaluation de l'innocuité. Durant le traitement, on a observé une réduction de 16 % du risque de mortalité avec le tiotropium comparativement au groupe témoin. Le taux d'incidence de décès était de 4,10 par 100 patients-années dans le groupe du tiotropium comparativement à 4,79 par 100 patients-années dans le groupe témoin. [Rapport des risques instantanés (tiotropium/témoin) = 0,84, IC à 95 % = 0,73, 0,97]. L'incidence globale des effets indésirables, incluant les effets indésirables cardiaques et respiratoires, était semblable entre le groupe tiotropium et le groupe placebo au cours de la période de traitement de 4 ans (Tableaux 4 et 5).

Le tiotropium a permis de retarder de façon statistiquement significative l'apparition de la première exacerbation ($p < 0,0001$) et de la première hospitalisation en raison d'une exacerbation ($p < 0,0025$). D'après les estimations de Kaplan-Meier, le délai moyen avant la première exacerbation était estimé à 12,5 mois dans le groupe placebo et à 16,7 mois chez les patients traités par tiotropium. Le nombre estimé d'exacerbations de MPOC par patient-année était de 0,85 (IC à 95 % = 0,81, 0,88) dans le groupe placebo et de 0,73 (IC à 95 % = 0,69, 0,76) dans le groupe tiotropium. Il n'y avait aucune différence au niveau du nombre d'exacerbations de MPOC entraînant l'hospitalisation par patient-année entre les deux groupes de traitement.

Il n'y avait également aucune différence en termes de taux de détérioration des résultats au QRSg entre les deux groupes de traitement. Des différences statistiquement significatives en faveur du tiotropium ont été observées à tous les points dans le temps pour ce qui est du score total et du score aux échelles activité, impact et symptôme du Questionnaire respiratoire St-Georges (QRSg) (toutes les valeurs $p < 0,015$). Par rapport au groupe placebo, une proportion plus élevée de patients significative sur le plan statistique dans le groupe du tiotropium a obtenu une amélioration de ≥ 4 unités du score total au QRSg comparativement à la valeur de départ après 1 an (49,1 % vs 41,2 %), 2 ans (47,5 % vs 39,0 %), 3 ans (46,2 % vs 36,5 %) et 4 ans (44,9 % vs 36,3 %) ($p < 0,001$ pour tous les scores).

Évaluation de la clairance muociliaire

La classe des médicaments anticholinergiques absorbés par voie systémique peut diminuer la clairance muociliaire. Une étude a été menée pour examiner l'effet d'une inhalation unique quotidienne de 18 mcg de tiotropium pendant trois (3) semaines sur la clairance trachéo-bronchique (CTB), évaluée par technique de radioaérosol chez des patients atteints de MPOC ($n=37$).

Les données ont démontré qu'une inhalation unique quotidienne de tiotropium a amélioré la pénétration du radioaérosol, sans modifier la CTB, par rapport à la valeur initiale; cependant, la CTB suivant l'administration de tiotropium a apparemment été retardée comparativement au placebo. Cette différence se situait toutefois dans la limite prédéterminée de non-infériorité du tiotropium comparativement au placebo. La pénétration plus profonde du radioaérosol est imputable à l'efficacité bronchodilatatrice du tiotropium chez les patients

atteints de MPOC. La pénétration plus profonde des particules d'aérosol influencée par la perméabilité accrue des voies respiratoires est la cause probable du ralentissement apparent de la CTB dans le groupe tiotropium.

Gravité de la MPOC

Chez les patients atteints de MPOC, la gravité de la maladie risque d'être méprise pour des effets de l'âge et semble n'avoir aucune influence pertinente sur l'absorption du tiotropium.

10.3 Pharmacocinétique

Le bromure de tiotropium est un composé d'ammonium quaternaire non chiral et modérément soluble dans l'eau. Le produit est administré au moyen d'un inhalateur de poudre sèche. Généralement, lorsque le médicament est administré par inhalation, la majorité de la dose libérée se dépose dans le tractus gastro-intestinal, et à un moindre degré dans l'organe cible, soit les poumons. Certaines des données pharmacocinétiques décrites ci-dessous ont été obtenues avec des doses plus élevées que ce qui est recommandé pour le traitement.

Absorption

Par suite de l'inhalation de la poudre sèche chez de jeunes volontaires en santé, la biodisponibilité absolue de 19,5 % porte à croire que la biodisponibilité de la fraction se rendant dans les poumons est très élevée. La biodisponibilité absolue des solutions orales du tiotropium est de 2 à 3 %. La prise de nourriture ne doit pas influencer l'absorption du tiotropium. Les concentrations plasmatiques maximales du tiotropium ont été observées 5 à 7 minutes après l'inhalation. À l'état d'équilibre, les concentrations plasmatiques maximales du tiotropium chez des patients atteints de MPOC étaient de 12,9 pg/mL et ont diminué rapidement selon un mode multicompartmental. Les concentrations plasmatiques minimales à l'état d'équilibre étaient de 1,71 pg/mL; elles étaient atteintes au jour 7, et ce, sans accumulation par la suite.

Distribution

Au total, 72 % du médicament se lie aux protéines plasmatiques, avec un volume de distribution de 32 L/kg. Les concentrations locales dans le poumon sont inconnues, mais le mode d'administration laisse penser que l'on y obtient des concentrations nettement plus élevées. Des études chez des rats ont montré que le tiotropium ne traverse pas la barrière hémato-encéphalique de façon notable.

Métabolisme

Le degré de biotransformation est faible, ce qui est évident en constatant qu'environ 74 % du médicament est excrété par voie urinaire sous forme inchangée après l'administration d'une dose par voie intraveineuse à de jeunes volontaires sains. Le tiotropium, un ester, est scindé de manière non enzymatique en dérivé alcool (N-méthylscopine) et un dérivé acide (acide dithiényle 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 du CYP450 2D6 (et 3A4), la quinidine, le kétoconazole et le gestodène. Par conséquent, le CYP450 2D6 et le CYP450 3A4 font partie de la voie métabolique responsable de l'élimination d'une plus faible proportion de la dose. Cependant, le bromure de tiotropium n'inhibe pas le cytochrome P450 1A1, 1A2, 2B6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1, 3A4 dans les microsomes de foie humain, et ce, même à des concentrations sus-thérapeutiques.

Élimination

La demi-vie efficace du 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 sains, le bromure de tiotropium est principalement excrété inchangé dans l'urine (74 %), avec une clairance totale de 880 mL/min.

Après l'inhalation de la poudre sèche à l'état d'équilibre par des patients atteints de MPOC, l'excrétion urinaire sur 24 heures est de 7 % (1,3 mcg) de la dose inchangée, le reste demeurant principalement non absorbé dans les intestins 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'état d'équilibre pharmacocinétique était atteint au jour 7, et ce, sans accumulation par la suite.

Populations particulières et conditions

- **Enfants** : La pharmacocinétique chez les enfants n'a pas été étudiée puisque les études sur le tiotropium se limitent actuellement au traitement de la MPOC chez les adultes.
- **Personnes âgées** : Comme c'est le cas avec tous les médicaments excrétés principalement par voie rénale, l'âge avancé (≥ 65 ans) a été associé à une diminution de la clairance rénale du tiotropium de 365 mL/min chez les patients atteints de MPOC âgés de moins de 65 ans à 271 mL/min chez les patients atteints de MPOC âgés de 65 ans et plus. Cette diminution ne causait pas d'augmentation correspondante des valeurs d'ASC_{0-6, ss} ni de C_{max, ss}.
- **Sexe** : D'après l'analyse groupée des données pharmacocinétiques, l'exposition au tiotropium ne variait pas en fonction du sexe.
- **Insuffisance hépatique** : Les effets de l'insuffisance hépatique sur la pharmacocinétique du tiotropium n'ont pas été étudiés. Cependant, on ne s'attend pas à ce qu'une 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.

- **Insuffisance rénale** : 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 d' $ASC_{0-6,ss}$ et de $C_{max,ss}$ semblables à celles des patients dont la fonction rénale était normale. L'atteinte rénale modérée (clairance de la créatinine de 30 à <60 mL/min) était associée à des valeurs d' $ASC_{0-6,ss}$ et $C_{max,ss}$ modérément plus élevées qu'avec une fonction rénale normale (clairance de la créatinine ≥ 90 mL/min) chez des patients atteints de MPOC (environ 54 % et environ 15 % 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 était associée à une augmentation d'environ 94 % de l' ASC_{0-4} et 52 % de la C_{max} comparativement aux patients dont la fonction rénale était normale.

Pharmacologie animale

Les effets systémiques du tiotropium sont très limités, tels que démontrés dans les études pharmacologiques sur l'innocuité. Les effets anticholinergiques périphériques systémiques et typiques, causés par le tiotropium après une administration parentérale (s.c. ou i.v.) sont : inhibition des sécrétions salivaires, lacrymales et d'acide gastrique, mydriase, tachycardie et ralentissement du transit intestinal. Ces effets étaient prévus puisque la majorité des fonctions atteintes sont contrôlées par les sous-types de récepteurs M3 (sécrétions salivaires et lacrymales, transit intestinal) et/ou M1 (sécrétion d'acide gastrique, diamètre pupillaire) ou M2 (fréquence cardiaque). Aux posologies parentérales utilisées, des concentrations plasmatiques suffisantes de tiotropium sont obtenues pour pouvoir inhiber les trois sous-types de récepteurs muscariniques. Après l'inhalation, cependant, on a constaté que les doses efficaces sur le plan pharmacologique étaient dépourvues d'effets anticholinergiques systémiques chez les cobayes et les chiens. La marge thérapeutique entre la protection bronchique et l'inhibition de la salivation se maintient même après l'administration répétée de tiotropium pendant un maximum de 14 jours.

Des effets anticholinergiques périphériques semblables ont été observés après l'administration orale du tiotropium, même si les doses orales équipotentes étaient environ 100 fois supérieures aux doses parentérales. Cela indique donc que l'absorption du tiotropium dans l'appareil gastro-intestinal est extrêmement faible.

Une dissociation nette entre les effets de protection bronchique et les effets anticholinergiques systémiques susmentionnés a été observée après une inhalation, ce qui indique qu'une inhibition cholinergique spécifiquement pulmonaire peut être obtenue par cette voie d'administration.

Des études d'interaction pharmacodynamique chez des chiens anesthésiés ont révélé que l'administration de glucocorticoïdes n'empêchait pas l'action bronchodilatatrice du tiotropium. Des études avec de la théophylline i.v. ont révélé une légère amélioration de l'effet bronchodilatateur du tiotropium. L'effet bronchodilatateur du tiotropium et celui du salbutamol s'additionnaient chez les chiens anesthésiés. Des études d'excision menées chez des rates gravides à raison de 10 mg/kg i.v. aux jours 12 ou 18 de la grossesse ont démontré

que, même si la radioactivité d'origine médicamenteuse traversait le placenta, les concentrations tissulaires et organiques dans le fœtus étaient inférieures à celles constatées dans le tissu maternel. La radioactivité dans le fœtus a rapidement été éliminée. Une dose unique i.v. de 10 mg/kg de [¹⁴C] tiotropium administrée à des rates allaitant a entraîné des rapports de radioactivité lait : plasma de 0,4 (0,5 heure, premier prélèvement) à 18 après 24 heures, et on a estimé qu'approximativement 1,9 % de la dose était excrétée dans le lait sur deux jours. On a détecté au moins quatre métabolites dans le lait, et l'un d'eux a été identifié comme étant de la N-méthylscopine.

11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT

Température

Garder les capsules et le dispositif LupinHaler à une température entre 15 et 25 °C. Ne pas congeler.

Humidité

Protéger de l'humidité.

12 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Les capsules LUPIN-TIOTROPIUM doivent être utilisées avec le dispositif d'inhalation LupinHaler uniquement. Le dispositif d'inhalation LupinHaler ne doit pas être utilisé avec d'autres capsules.

Les capsules doivent toujours être conservées dans le blister et ne doivent être retirées du blister qu'immédiatement avant l'utilisation. Si plus d'une gélule est exposée à l'air par inadvertance, les gélules non utilisées exposées doivent être jetées.

Ne pas entreposer les capsules LUPIN-TIOTROPIUM dans l'inhalateur LupinHaler.

PARTIE II : INFORMATIONS SCIENTIFIQUES

13 INFORMATIONS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

Nom propre : bromure de tiotropium monohydraté

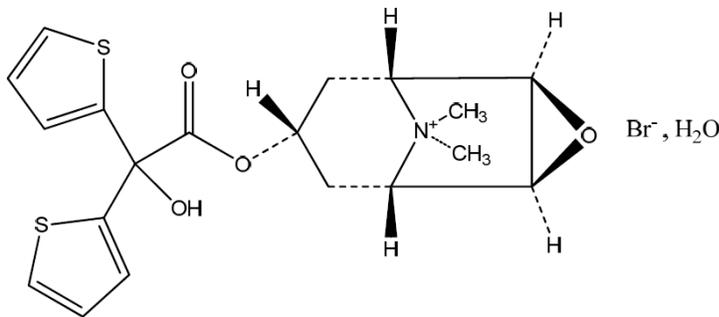
Nom chimique : (1R, 2R, 4S, 5S, 7s)-7-[(2-Hydroxy-2, 2-dithiophène-2-ylacétyl) oxy]-9, 9-diméthyl- 3-oxa-9-azoniatricyclo [3.3.1.0^{2,4}] nonane bromure monohydraté

ou

(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 bromide monohydraté

Formule moléculaire et masse moléculaire : C₁₉H₂₂NO₄S₂Br • H₂O; 490,4 g/mol

Formule de structure :



Propriétés physicochimiques :

Description :	poudre ou cristal blanc ou blanc jaunâtre. Il est peu soluble dans l'eau, soluble dans le méthanol et pratiquement insoluble dans le dichlorométhane.
Polymorphisme :	cinq formes cristallines sont possibles, le monohydrate et quatre formes anhydres
Point de fusion :	entre 225 °C et 235 °C
pH :	environ 6,33
Coefficient de répartition apparent :	log P environ 0,93

14 ESSAIS CLINIQUES

14.1 Essais cliniques par indication

Maladie pulmonaire obstructive chronique (MPOC)

Tableau 7 – Résumé des caractéristiques démographiques des patients dans les essais cliniques pour la MPOC

N° d'étude	Conception de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n)	Âge moyen (Tranche)	Sexe
205.114/117, 205.115/208	Étude multicentrique, contrôlée par placebo, à répartition aléatoire, à double insu et à groupes parallèles	Tiotropium à 18 mcg, 1 f.p.j., par inhalation orale Durée d'un an	Tiotropium n=550 Placebo n=371	65 ans (39-87)	Hommes et femmes
205.122A/126A, 205.122B/126B	Étude multicentrique, contrôlée par médicament actif, à répartition aléatoire, à double insu et à groupes parallèles	Tiotropium à 18 mcg, 1 f.p.j., par inhalation orale Durée d'un an	Tiotropium n=356 Ipratropium n=179	64 ans (41-82)	Hommes et femmes
205.130, 205.137	Étude multicentrique, contrôlée par médicament actif et placebo, à répartition aléatoire, à double insu et à groupes parallèles	Tiotropium à 18 mcg, 1 f.p.j., par inhalation orale Durée de 6 mois	Tiotropium n=402 Salmétérol n=405 Placebo N=400	64 ans (39-87)	Hommes et femmes

Études cliniques à long terme (6 mois à 1 an)

Données démographiques et plan des études

L'efficacité et l'innocuité du tiotropium ont été évaluées dans le cadre de six (6) études de Phase III menées auprès de 2 663 patients atteints de MPOC présentant une obstruction modérée à grave des voies respiratoires, 1 308 patients ayant reçu le tiotropium : deux études d'un an contrôlées par placebo, deux études de 6 mois contrôlées par placebo et deux études d'un an contrôlées par ipratropium. Toutes les études étaient à répartition aléatoire, à double insu (double placebo, témoin actif), contrôlées, à groupes parallèles, et les protocoles étaient presque identiques, ainsi que les critères d'admissibilité et d'exclusion des patients. Dans toutes les études, le tiotropium a été administré à raison d'une dose inhalée unique quotidienne de 18 mcg à l'aide du dispositif d'inhalation.

Les principaux critères d'inclusion étaient les patients âgés de 40 ans ou plus, le diagnostic de MPOC avec un VEMS à la sélection de ≤ 65 % de la normale prédite et des antécédents de tabagisme de 10 paquets-années ou plus. Le principal critère d'exclusion était une maladie significative autre que la MPOC qui, de l'avis de l'investigateur, empêchait la participation du patient à cette étude.

Fonction pulmonaire

Dans les 6 études cliniques, le paramètre d'efficacité primaire était un VEMS en fin de dose comme indicateur de l'efficacité bronchodilatatrice.

Dans toutes les études, une dose unique de 18 mcg de tiotropium a significativement amélioré la fonction pulmonaire (augmentation moyenne du VEMS de 11 % ou plus) dans les 30 minutes suivant l'administration; la réponse maximum a été atteinte en 3 heures et s'est maintenue pendant 24 heures.

Après un traitement d'un an, le tiotropium a procuré une augmentation soutenue (>120 mL) du VEMS en fin de dose (23 – 24 heures après la dose) par rapport à la valeur de base, sans signe de tolérance. La différence du VEMS en fin de dose après un an avec le tiotropium était de 150 mL ($p < 0,001$).

Dans les deux études de six mois, le tiotropium s'est révélé constamment plus efficace que le salmétérol pour ce qui est de la réponse en fin de dose durant les 24 semaines de l'étude. La différence entre le tiotropium et le salmétérol pour ce qui est de la réponse en fin de dose n'était pas statistiquement significative dans l'une des études de six mois, alors que cette différence était statistiquement significative dans l'autre.

Une réponse semblable a été observée pour la CVF durant les traitements de six mois et d'un an.

Le tiotropium a permis d'améliorer le débit expiratoire de pointe (DEP) du matin et du soir tel que mesuré quotidiennement par les patients.

L'emploi du tiotropium a été associé à une diminution de l'utilisation des bronchodilatateurs de secours. Aucune différence en termes d'efficacité due à l'âge ni au sexe n'a été observée.

Figure 1 – VEMS moyen au fil du temps (avant et après l’administration du médicament à l’étude) aux jours 1 et 344 dans le cadre de deux essais d’un an contrôlés par placebo

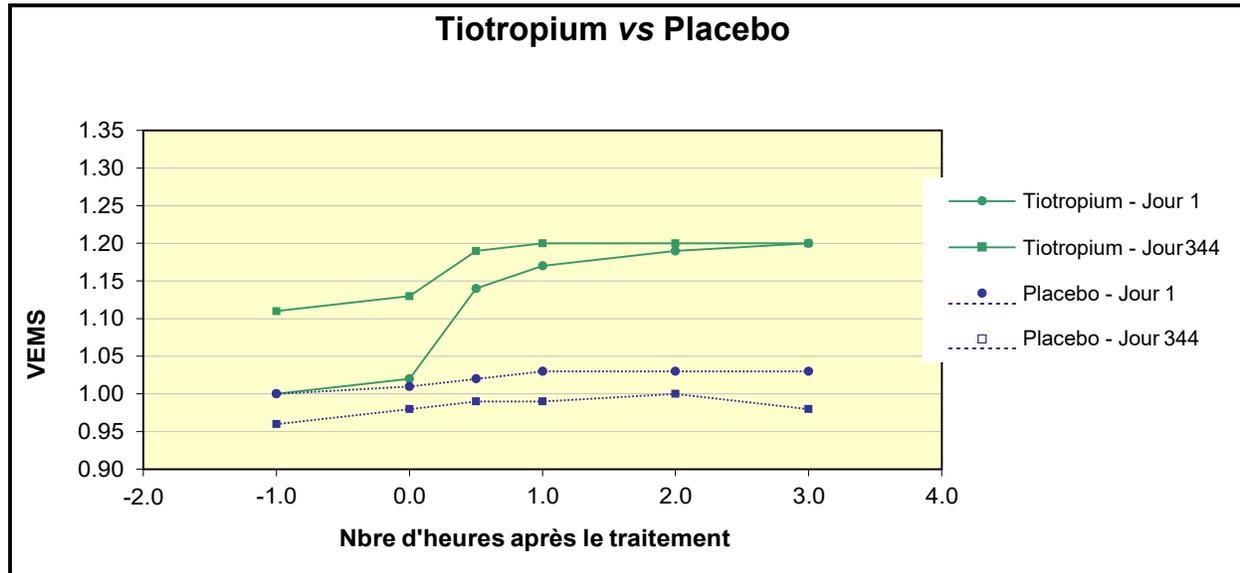


Figure 2 – VEMS moyen au fil du temps (avant et après l’administration du médicament à l’étude) aux jours 1 et 364 dans le cadre de deux essais d’un an contrôlés par ipratropium

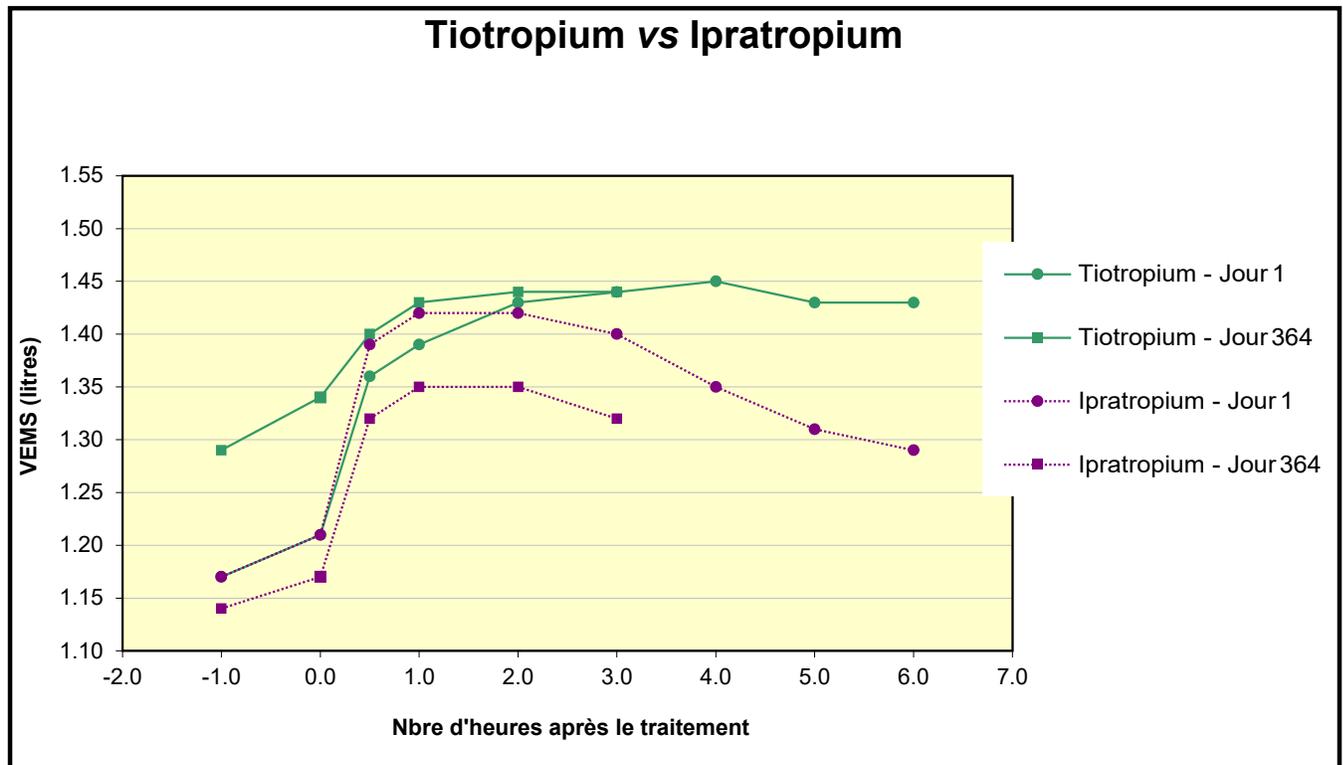
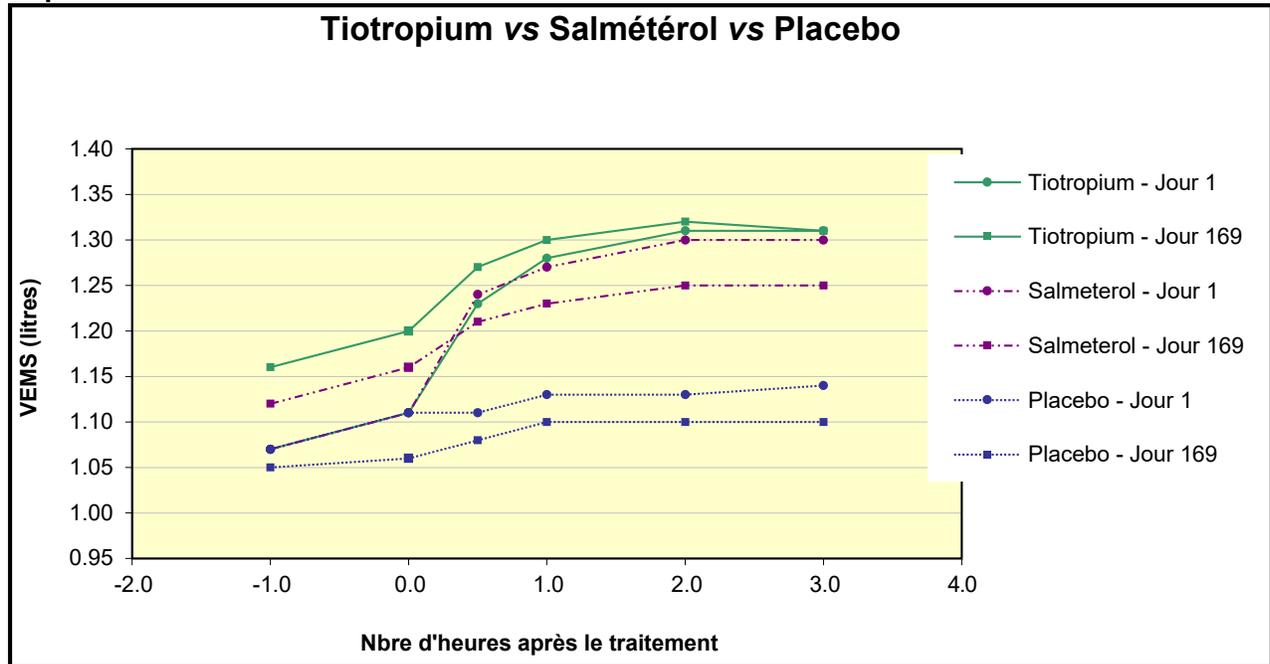


Figure 3 – VEMS moyen au fil du temps (avant et après l’administration du médicament à l’étude) aux jours 1 et 169 dans le cadre de deux essais de six mois contrôlés par salmétérol et placebo



Dyspnée et qualité de vie liée à la santé

Outre la fonction pulmonaire, l’index de dyspnée de transition (IDT), utilisé comme index de la dyspnée, a été mesuré dans les six études. L’IDT était une variable secondaire dans les quatre études d’un an; les protocoles des deux études de six mois ont été modifiés afin d’inclure l’IDT comme variable co-principale une fois les études terminées, mais avant la levée de l’insu. Un score focal à l’IDT ≥ 1 était considéré comme étant cliniquement significatif. La proportion de patients ayant obtenu une réponse cliniquement significative (répondants) a été comparée.

L’amélioration de la dyspnée mesurée par l’IDT a été observée dans les 8 premiers jours du traitement et a été maintenue durant la période de traitement d’un an. Dans les études d’un an et de six mois, la proportion de patients ayant obtenu une réponse cliniquement significative (un score focal à l’IDT ≥ 1 était considéré cliniquement significatif et ces patients étaient considérés comme répondants) était de 46,0 % et de 43,1 % pour le tiotropium, et de 28,6 % et de 29,8 % pour le placebo, respectivement.

L’amélioration de la qualité de vie spécifique à la maladie a été évaluée à l’aide du Questionnaire respiratoire St-Georges. Le tiotropium a permis d’améliorer la qualité de vie liée à la santé, laquelle s’est maintenue pendant la période de traitement.

Tolérance à l’effort

Deux études multicentriques, à double insu et contrôlées par placebo ont été menées pour évaluer l’efficacité et l’innocuité d’un traitement de 6 semaines par le tiotropium auprès de 459 patients atteints de MPOC. Le paramètre d’évaluation principal était la tolérance à l’effort sous-maximale telle que mesurée par le temps d’endurance (TE) avant l’apparition

de symptômes à l'effort constant sur bicyclette à 75 % de la capacité maximale au jour 42 de la phase de traitement à répartition aléatoire.

Tableau 8 : Sommaire des données démographiques des patients participant aux études cliniques sur la tolérance à l'effort

Étude n°	Plan de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Sujets étudiés (n)	Âge moyen (écart)	Sexe
205.131	Étude multicentrique contrôlée par placebo, à répartition aléatoire, à double insu et à groupes parallèles	Tiotropium à 18 mcg, inhalation par voie orale une fois par jour Durée : 6 semaines	Tiotropium n=98 Placebo n=100	60,5 (40-71)	h/f
205.223	Étude multicentrique contrôlée par placebo, à répartition aléatoire, à double insu et à groupes parallèles	Tiotropium à 18 mcg, inhalation par voie orale une fois par jour Durée : 6 semaines	Tiotropium n=131 Placebo n=130	62,6 (41-75)	h/f

Résultats des études

Les résultats de ces études ont démontré que le tiotropium améliorerait de façon significative la tolérance à l'effort limitée par les symptômes de 102 secondes (TE moyen géométrique comparé au placebo ajusté pour la valeur de départ, $p=0,0012$) dans l'étude 205.131 et de 100 secondes (changement moyen du TE par rapport à la valeur de départ comparativement au placebo, $p=0,0003$) dans l'étude 205.223. Le temps d'endurance plus long a été associé à une réduction de l'hyperinflation pulmonaire et de la dyspnée durant l'effort.

Exacerbations de la MPOC

L'effet du tiotropium sur les exacerbations de MPOC a été évalué dans le cadre d'une étude à répartition aléatoire, à double insu et contrôlée par placebo menée auprès de 1 829 patients atteints de MPOC sur une période de 6 mois. Les patients ont été recrutés d'un seul système de soins de santé (US Veterans Affairs). L'âge moyen des patients était de 68 ans et environ 98,5 % des patients étaient des hommes. Au début de l'étude, le VEMS moyen était de 1,04 L

et le VEMS moyen prédit de 35,6 %. Environ 29 % des patients recevaient une oxygénothérapie à domicile au moment de leur admission à l'étude.

Dans le cadre de cette étude de six mois, une exacerbation de MPOC était définie comme étant un complexe de symptômes respiratoires (aggravation ou apparition) incluant un ou plusieurs des symptômes suivants : toux, expectorations, respiration sifflante, dyspnée ou oppression thoracique dont la durée était d'au moins 3 jours et nécessitant un traitement par antibiotiques et/ou stéroïdes par voie systémique et/ou l'admission à l'hôpital (y compris les visites à l'urgence durant plus de 24 heures). Bien qu'il n'existe aucun consensus en ce qui a trait à la définition d'une exacerbation de MPOC et sa classification, la définition utilisée dans cette étude a également été utilisée dans un grand nombre d'études cliniques d'envergure.

Résultats de l'étude

Les résultats de cette étude ont démontré que le tiotropium a permis de réduire la proportion de patients présentant au moins une exacerbation de MPOC (27,9 % vs 32,3 %, $p=0,0368$) et le nombre d'exacerbations de 18,8 % (0,853 vs 1,051 événement par patient par année d'exposition, $p=0,0028$) comparativement au placebo. Sept pour cent des patients du groupe tiotropium et 9,5 % des patients du groupe placebo ont été hospitalisés en raison d'une exacerbation de MPOC ($p=0,056$).

Tableau 9 : Résultats relatifs au paramètre d'évaluation de l'efficacité de l'étude 205.266 sur les exacerbations de MPOC

	Tiotropium n=914	Placebo n=915	Valeur <i>p</i>	Différence absolue et IC à 95 %
Pourcentage de patients présentant une exacerbation de MPOC	27,9 %	32,3 %	0,0368	-4,4 % (-0,1 %, -8,7 %)
Nombre moyen d'exacerbations de MPOC/patient-année	0,853	1,051	0,0028	-0,198 événement par patient par année d'exposition

14.2 Études comparatives de biodisponibilité

Une étude comparative croisée, randomisée, à deux voies, à dose unique, de la poudre pour inhalation de bromure de tiotropium, contenant 18 mcg de tiotropium (Lupin Pharma Canada Limited) avec SPIRIVA® HANDIHALER® (Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals Inc.) a été menée chez des sujets adultes sains, hommes et femmes, à jeun. Les résultats obtenus chez 91 sujets sont présentés dans le tableau ci-dessous.

Bromure de tiotropium (1 x 18 mcg) À partir des données mesurées Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV %)				
Paramètre	Produit testé ¹	Produit de référence ²	Rapport des moyennes géométriques (%)	Intervalle de confiance à 90 %
ASC ₀₋₄₈ (pg·h/mL)	23,12	20,79	111,2	105,7,117,1
ASC _I (pg·h/mL)	44,97	34,18	131,6	121,2,142,8
C _{max} (pg/mL)	6,14	5,57	110,2	102,1, 118,8
T _{max} ³ (h)	0,06 (0,03,0,25)	0,06 (0,03,0,33)		
T _½ ⁴ (h)	55,261± 34,49	39,40 ± 20,50		

¹ Lupin-Tiotropium (bromure de tiotropium) 18 mcg avec le LUPINHALER (Lupin Pharma Canada Ltd.)

² SPIRIVA HANDIHALER, (bromure de tiotropium) 18 mcg, (Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals Inc.), acheté aux États-Unis.

³ Exprimé en tant que médiane (intervalle) uniquement

⁴ Exprimé en moyenne arithmétique (CV %) uniquement

15 MICROBIOLOGIE

Aucune information microbiologique n'est requise pour ce produit pharmaceutique.

16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Toxicologie générale :

Toxicité aiguë

La toxicité aiguë de l'inhalation 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). Chez les souris, le décès a été constaté à la dose de 131 mg/kg de tiotropium administré sous forme d'aérosol liquide par le nez seulement (la valeur de la DL₅₀ n'a pas pu être établie). Aucune dose létale n'a été atteinte avec l'inhalation des présentations chez les rats (DL₅₀ >334,5 mg/kg) ni chez les chiens (DL₅₀ >3,6 et >0,7 mg/kg). L'autopsie a révélé un emphysème pulmonaire et/ou la congestion du foie et des reins. Aucune lésion macroscopique n'a été décelée chez les survivants. La DL₅₀ orale chez les souris et les rats équivalait respectivement à 219 099 et 1 279 279 fois la dose maximale recommandée chez les humains

en mg/m².

Toxicité chronique

La toxicité de doses répétées a été évaluée par inhalation de tiotropium chez des rats et des chiens Beagle pendant 13 et 52 semaines, par injection intraveineuse pendant 4 semaines et par gavage oral 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 de l'appareil digestif et de l'appareil respiratoire supérieur. L'activité anticholinergique du composé peut sans doute expliquer aussi la distension du gros intestin, et le dépôt spécifique aux espèces des matières protéiniques dans la vessie urinaire des rats mâles. Des changements indirects secondaires sont survenus par la suite, tels que rhinite et kératoconjonctivite sèche, ainsi qu'une diminution de la consommation alimentaire, du gain pondéral, des lipides hépatiques, du glucose sérique et des triglycérides. L'involution du thymus et des changements au niveau des glandes de Harder, dont un syndrome des larmes de sang, 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. Chez le rat, la CSETO avec l'inhalation était <0,013 mg/kg et la CSETO avec l'inhalation chez le chien était >0,010 mg/kg. Les quelques changements qui n'avaient peut-être pas été prévus comprenaient des changements au niveau de l'appareil génito-urinaire et 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 comprend 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 influence l'évaluation de l'innocuité chez les humains. De plus, même si le mécanisme précis reste inconnu, la formation de cataractes semble se limiter aux rats Wistar et au mode d'administration. Puisque le mode d'administration avec le patient vise à éviter le contact direct du tiotropium avec les yeux, les risques pour le patient sont négligeables.

Cancérogénicité :

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 de Ames, test de mutation du gène bactérien 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 réplication de l'ADN non routinier et test du micro-noyau *in vivo*) étaient négatifs.]

Toxicologie pour la reproduction et le développement :

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

La CSETO pour ce qui est de la toxicité maternelle/paternelle chez les rats et les lapins était <0,01 mg/kg Ba 679 BR et de 0,01 mg/kg pour la toxicité congénitale dans les trois segments, lorsque le produit était administré par inhalation.

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

17 MONOGRAPHIES DE PRODUIT DE SOUTIEN

1. SPIRIVA® (capsules de tiotropium pour inhalation orale) 18 µg de tiotropium par capsule sous forme de bromure de tiotropium monohydraté, numéro de contrôle de la demande 258194, monographie du produit, Boehringer Ingelheim International GmbH, 22 avril 2022.

RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

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

PrLUPIN-TIOTROPIUM®

Capsules de poudre de tiotropium pour inhalation

Lisez ce qui suit attentivement avant de prendre **LUPIN-TIOTROPIUM** et lors de chaque renouvellement de prescription. L'information présentée ici est un résumé et ne couvre pas tout ce qui a trait à ce médicament. Discutez de votre état de santé et de votre traitement avec votre professionnel de la santé et demandez-lui s'il possède de nouveaux renseignements au sujet de **LUPIN-TIOTROPIUM**.

Pourquoi LUPIN-TIOTROPIUM est-il utilisé?

LUPIN-TIOTROPIUM est utilisé à long terme chez les adultes pour prendre en charge l'obstruction des voies respiratoires causée par la maladie pulmonaire obstructive chronique (MPOC; une maladie pulmonaire qui rend la respiration difficile). Cette maladie peut comprendre la bronchite chronique (inflammation des poumons) et l'emphysème (lésion à des régions des poumons qu'on appelle les alvéoles).

LUPIN-TIOTROPIUM **n'est pas** un médicament de secours et **ne doit pas** être utilisé au besoin pour traiter des symptômes de MPOC graves soudains (p. ex., problèmes respiratoires soudains). Votre professionnel de la santé peut vous prescrire d'autres médicaments à utiliser lors de problèmes respiratoires soudains.

Comment LUPIN-TIOTROPIUM agit-il?

LUPIN-TIOTROPIUM appartient à une classe de médicaments bronchodilatateurs qu'on appelle des antagonistes muscariniques à longue durée d'action (AMLA) ou encore des anticholinergiques. Il agit en relaxant les muscles qui entourent les voies respiratoires dans vos poumons pendant 24 heures. Lorsque vous inhalez LUPIN-TIOTROPIUM, il devient plus facile de respirer.

Quels sont les ingrédients dans LUPIN-TIOTROPIUM?

Ingrédient médicinal : Bromure de tiotropium monohydraté.

Ingrédients non médicinaux : Lactose monohydraté (qui contient une protéine du lait).

LUPIN-TIOTROPIUM est disponible sous les formes posologiques suivantes :

Capsules de poudre pour inhalation : 18 mcg de tiotropium (sous forme de bromure de tiotropium monohydraté).

Ne prenez pas LUPIN-TIOTROPIUM si :

- vous êtes allergique au bromure de tiotropium, à l'atropine ou à ses dérivés (tel que l'ipratropium) ou à tout autre ingrédient de LUPIN-TIOTROPIUM. En cas de doute, contactez votre professionnel de la santé.

Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre LUPIN-TIOTROPIUM, afin de réduire la possibilité d'effets indésirables et pour assurer la bonne utilisation du médicament. Mentionnez à votre professionnel de la santé tous vos problèmes de santé, notamment :

- si vous êtes enceinte ou planifiez le devenir;
- si vous allaitez ou planifiez d'allaiter;
- si vous prenez des médicaments dont des gouttes pour les yeux, y compris celles vendues sans ordonnance;
- si vous avez de la difficulté à uriner, ce qui peut comprendre les problèmes causés par le grossissement de la prostate;
- si vous avez une douleur dans les yeux causée par une augmentation de la pression dans les yeux (glaucome à angle étroit);
- si vous avez de la difficulté à digérer certains sucres du lait (p. ex., intolérance au galactose, carence totale en lactase ou malabsorption du glucose-galactose). Les capsules LUPIN-TIOTROPIUM contiennent du lactose, un sucre du lait. En cas de doute, contactez votre professionnel de la santé;
- si vous avez des problèmes avec vos reins;
- si vous avez ou avez déjà eu des problèmes de cœur.

Autres mises en garde à connaître :

Problèmes avec les yeux : Évitez le contact de la poudre LUPIN-TIOTROPIUM avec vos yeux. Un tel contact peut causer de la douleur ou un malaise oculaire, une vision trouble temporaire et/ou des images colorées accompagnées d'une rougeur des yeux. Ces symptômes peuvent être des signes de glaucome à angle étroit aigu (douleur causée par l'augmentation de la pression dans les yeux). Si vous avez l'un de ces symptômes, consultez immédiatement un professionnel de la santé.

Conduite et opération de machines : LUPIN-TIOTROPIUM peut causer des étourdissements ou une vision trouble. Avant de conduire ou d'accomplir des tâches nécessitant de la vigilance, attendez de connaître votre réaction à LUPIN-TIOTROPIUM.

Surveillance : Votre professionnel de la santé pourrait surveiller votre état de santé tout au long de votre traitement par LUPIN-TIOTROPIUM, ce qui peut comprendre la surveillance du fonctionnement de vos reins et l'apparition soudaine ou l'aggravation de symptômes de MPOC.

Consultez immédiatement votre professionnel de la santé si :

- vous devez prendre plus d'une dose par jour pour soulager vos symptômes respiratoires;
- votre essoufflement s'aggrave;
- vous n'obtenez plus le même soulagement avec votre médicament qu'auparavant;
- vous avez de la difficulté à respirer et une douleur à la poitrine;
- vous avez de la difficulté à uriner.

Voir le tableau **Effets secondaires graves et mesures à prendre** pour obtenir plus d'information sur ceux-ci et d'autres effets secondaires graves.

Mentionnez à votre professionnel de la santé toute la médication que vous prenez, y compris les médicaments, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels ou les produits de médecine douce.

Les produits qui suivent pourraient être associés à des interactions médicamenteuses avec LUPIN-TIOTROPIUM :

- des interactions entre LUPIN-TIOTROPIUM et des médicaments semblables à LUPIN-TIOTROPIUM (autres antagonistes muscariniques à courte ou à longue durée d'action) utilisés pour traiter votre maladie pulmonaire peuvent survenir et augmenter le risque d'effets secondaires possibles.

Comment prendre LUPIN-TIOTROPIUM :

- LUPIN-TIOTROPIUM a été prescrit pour vous et ne doit pas être donné à une autre personne. Prenez les capsules LUPIN-TIOTROPIUM exactement comme vous l'a dit votre professionnel de la santé. Ne prenez pas ce médicament plus d'une fois par jour et ne dépassez pas la dose prescrite. En cas de doute, consultez votre professionnel de la santé.
- Votre professionnel de la santé peut également vous prescrire un bronchodilatateur pour inhalation à courte durée d'action pour traiter les symptômes de MPOC qui peuvent survenir soudainement.
- Le contenu de la capsule doit être inhalé une fois par jour uniquement au moyen de l'embout buccal du dispositif d'inhalation LupinHaler. **NE PAS avaler la capsule!** Le dispositif LupinHaler est conçu spécifiquement pour LUPIN-TIOTROPIUM et vous **ne** devez **pas** l'utiliser avec toute autre capsule. De même, vous ne devez pas prendre vos capsules LUPIN-TIOTROPIUM avec un dispositif d'inhalation autre que le LupinHaler.
- Avant de commencer votre traitement par LUPIN-TIOTROPIUM, assurez-vous de bien vous familiariser avec le mode d'emploi et d'entretien du dispositif LupinHaler.

Dispositif d'inhalation LupinHaler :

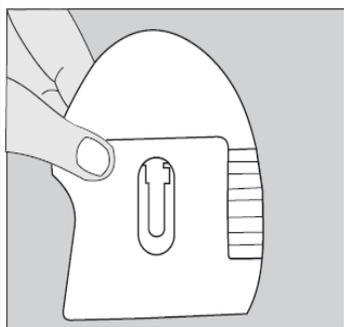
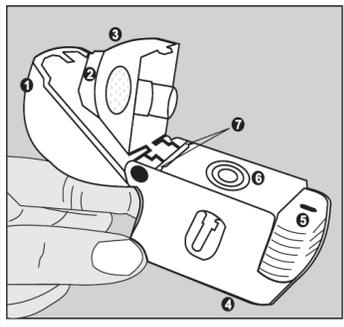
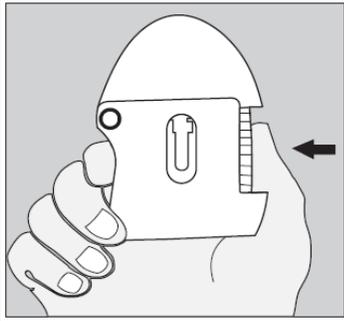
- Le dispositif d'inhalation LupinHaler vous permet d'inhaler le médicament contenu

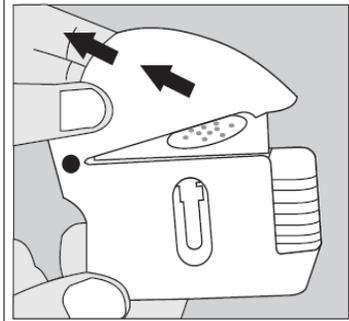
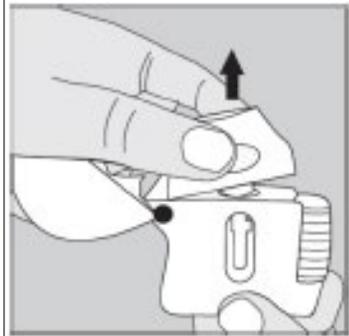
dans la capsule LUPIN-TIOTROPIUM que vous a prescrit votre professionnel de la santé pour vos problèmes respiratoires.

- Après la première utilisation, vous pouvez continuer à utiliser le dispositif LupinHaler pour prendre votre médicament pendant un an avant de le remplacer.
- Si en utilisant le dispositif LupinHaler vous ne pouvez pas prendre une inspiration suffisante pour faire vibrer la capsule LUPIN-TIOTROPIUM, consultez votre professionnel de la santé.

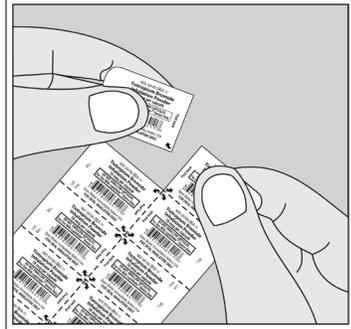
Comment utiliser le dispositif d'inhalation LupinHaler et LUPIN-TIOTROPIUM :

Préparation :

	<p>Rappelez-vous de suivre les instructions de votre médecin à la lettre avant d'utiliser la poudre pour inhalation LUPIN-TIOTROPIUM. Le LupinHaler est conçu spécifiquement pour les capsules de LUPIN-TIOTROPIUM. Vous ne devez pas l'utiliser avec un autre médicament. Jeter le LupinHaler 12 mois après la première utilisation.</p>
	<p>Le LupinHaler</p> <ol style="list-style-type: none"> 1 Capuchon protecteur (couvercle) 2 Embout buccal 3 Poignée de l'embout buccal 4 Base 5 Bouton de perforation vert 6 Chambre centrale 7 Orifices d'aération
	<ol style="list-style-type: none"> 1. Après avoir retiré le dispositif LupinHaler de la pochette : <ul style="list-style-type: none"> • Ouvrez le capuchon protecteur (couvercle) en appuyant à fond sur le bouton vert de perçage et en le relâchant.

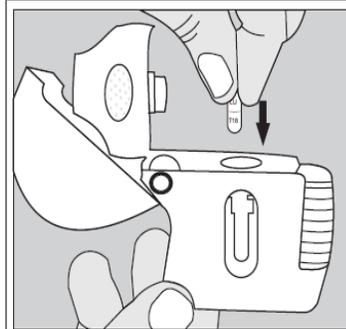
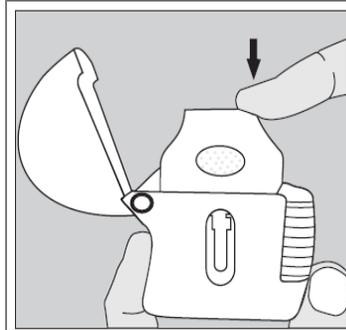
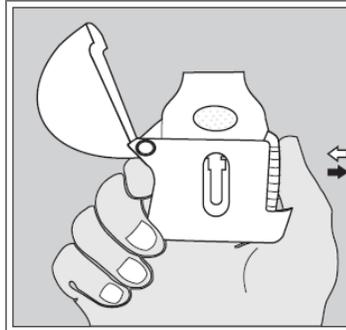
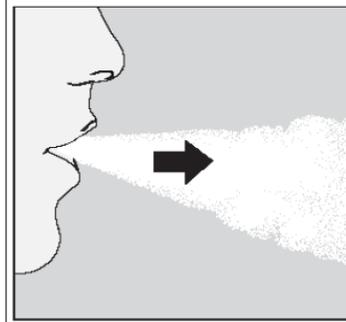
	<p>2. Pour exposer l'embout buccal, ouvrez complètement le capuchon protecteur (couvercle) en le tirant vers le haut, en l'éloignant de la base.</p>
	<p>3. Soulevez l'embout de la base en saisissant et en serrant fermement la poignée de l'embout entre le pouce et l'index, puis en la soulevant. La chambre centrale est maintenant visible.</p>

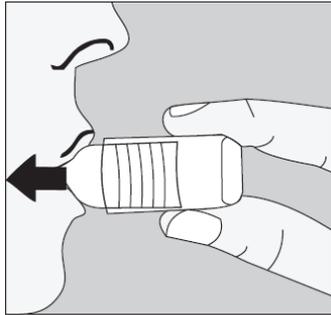
Manipulation de la plaquette

	<p>A. Avant de retirer la première capsule de la plaquette, séparez les bandes thermoformées en les déchirant le long de la perforation.</p>
	<p>B. Immédiatement avant l'utilisation, décoller le papier d'aluminium à l'aide de son onglet jusqu'à ce qu'une capsule soit entièrement visible. Retirez une capsule de la plaquette.</p> <p>Si plus d'une capsule est exposée, vous devez jeter les capsules exposées non utilisées. Ne pas conserver la capsule dans le dispositif LupinHaler.</p> <p>Les capsules de LUPIN-TIOTROPIUM ne sont que partiellement</p>

	remplies et ne contiennent qu'une petite quantité de poudre avec la quantité exacte de médicament déclarée sur l'étiquette.
--	---

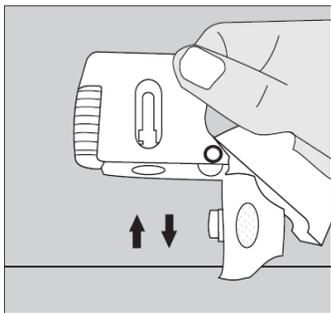
Administration :

	<p>4. Retirez une capsule de poudre pour inhalation LUPIN-TIOTROPIUM, de la plaquette (juste avant l'utilisation, voir manipulation de la plaquette) et placez-la dans la chambre centrale (6), tel qu'illustré. La position de la capsule vers le haut dans la chambre est sans importance.</p>
	<p>5. Refermez bien l'embout buccal jusqu'à ce vous entendiez un déclic. Laissez le capuchon protecteur (couvercle) ouvert.</p>
	<p>6. Tenez le LupinHaler avec l'embout buccal pointant vers le haut, puis enfoncez complètement le bouton de perforation vert une seule fois, puis relâchez-le. La capsule est alors perforée permettant la libération du médicament lorsque vous inhalez.</p>
	<p>7. Expirez à fond. Important : Ne jamais respirer dans l'embout buccal.</p>



8. Portez le LupinHaler à votre bouche et serrez les lèvres autour de l'embout buccal. Gardez la tête bien droite, puis inspirez lentement et profondément jusqu'à ce que vous entendiez ou sentiez la capsule vibrer. Inspirez jusqu'à ce que vos poumons soient pleins, puis retenez votre souffle aussi longtemps que possible sans inconfort confortable tout en retirant le LupinHaler de votre bouche. Respirez ensuite normalement.

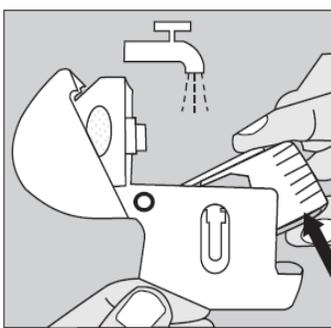
Afin de vous assurer d'avoir inhalé tout le contenu de la capsule, répétez les étapes 7 et 8 encore une fois.



9. Ouvrez l'embout buccal à nouveau. Tournez le LupinHaler à l'envers pour faire sortir la capsule et jetez-la. Puisque la capsule vide peut toujours contenir de la poudre, ne touchez pas les capsules usagées. Si la poudre sèche entre en contact avec vos mains, veillez à vous laver soigneusement les mains. Ensuite, vous devez la manipuler avec soin.

Refermez l'embout buccal et le capuchon protecteur lorsque vous rangez votre dispositif LupinHaler.

Nettoyer votre LupinHaler



Nettoyez le LupinHaler une fois par mois. Ouvrez le capuchon protecteur et l'embout buccal. Insérez ensuite l'ongle de votre pouce juste en dessous du bouton de perçage vert et faites lever vers le haut (comme indiqué). Vous pouvez également saisir fermement le bouton vert entre le pouce et l'index et le soulever. Rincez complètement l'inhalateur à l'eau tiède pour éliminer toute trace de poudre. Séchez soigneusement l'inhalateur LupinHaler en versant l'excédent d'eau sur une serviette en papier, puis laissez-le sécher à l'air libre en laissant le capuchon anti-poussière, l'embout buccal et la base ouverts. Il faut 24 heures pour que le LupinHaler sèche à l'air, il faut donc le nettoyer immédiatement après l'utilisation pour qu'il soit prêt pour la prochaine dose. Si nécessaire, l'extérieur de l'embout buccal peut être nettoyé à l'aide d'un mouchoir en papier humide mais non mouillé.

Ne **pas** mettre le LupinHaler au lave-vaisselle.

Si vous avez des questions sur LUPIN-TIOTROPIUM ou sur le dispositif LupinHaler, contactez votre professionnel de santé.

Dose habituelle :

Inhalez le contenu d'une (1) capsule LUPIN-TIOTROPIUM une fois par jour, de préférence à la même heure chaque jour, à l'aide du dispositif d'inhalation LupinHaler seulement.

Surdosage :

Les symptômes d'un surdosage avec LUPIN-TIOTROPIUM comprennent :

- constipation;
- difficulté à uriner;
- sécheresse de la bouche;
- douleur ou augmentation de la pression dans les yeux;
- rougeur dans les yeux;
- changements au niveau de la vision.

Si vous pensez que vous avez ou qu'une personne dont vous vous occupez a pris trop de LUPIN-TIOTROPIUM, contactez immédiatement un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou votre centre antipoison régional, même en l'absence de symptômes.

Dose oubliée :

Si vous n'avez pas pris ou si vous avez oublié de prendre une dose, prenez-la aussitôt que vous vous en rendez compte. S'il est presque temps de prendre la prochaine dose, ne prenez pas la dose oubliée et prenez la prochaine dose à l'heure habituelle. Ne prenez pas 2 doses en même temps ou au cours de la même journée.

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à LUPIN-TIOTROPIUM?

Voici certains des effets secondaires possibles que vous pourriez ressentir lorsque vous prenez LUPIN-TIOTROPIUM. Si vous ressentez des effets secondaires qui ne font pas partie de cette liste, avisez votre professionnel de la santé.

Les effets secondaires de LUPIN-TIOTROPIUM peuvent comprendre :

- toux;
- sécheresse de la bouche ou de la gorge. Consultez votre professionnel de la santé si la sécheresse dans votre bouche persiste;
- goût désagréable. Consultez votre professionnel de la santé si le goût désagréable dans

- votre bouche persiste;
- étourdissements;
 - voix rauque;
 - démangeaisons;
 - difficulté à dormir;
 - brûlures d'estomac;
 - constipation. Si vous êtes constipé sur une période prolongée, informez-en votre professionnel de la santé;
 - mal de gorge;
 - infection des sinus;
 - inflammation de la bouche, des gencives et/ou de la langue;
 - saignement du nez;
 - infections ou ulcérations de la peau;
 - peau sèche;
 - enflure des articulations;
 - déshydratation.

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé.		Cessez de prendre le médicament et obtenez de l'aide médicale immédiatement.
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
PEU COURANT (<1/100 patients)			
Candidose oropharyngée (une infection fongique de la bouche et de la gorge).		✓	
Battements de cœur rapides ou irréguliers			✓
Rétention urinaire (incapacité à uriner ou à vider la vessie) : difficulté à uriner ou douleur en urinant, besoin fréquent d'uriner ou jet d'urine faible ou égouttement d'urine.		✓	
RARE (<1/1 000 patients)			
Troubles des yeux : apparition ou aggravation d'une pression dans les yeux, douleur ou malaise dans les yeux, vision trouble, apparition de halos ou de couleurs autour des objets ou yeux rouges.			✓
Bronchospasme paradoxal (rétrécissement soudain des voies respiratoires après avoir			✓

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé.		Cessez de prendre le médicament et obtenez de l'aide médicale immédiatement.
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
pris des médicaments appelés des bronchodilatateurs) : oppression dans la poitrine accompagnée de toux, de respiration sifflante ou d'essoufflement immédiatement après l'inhalation (bronchospasme).			
Obstruction intestinale (obstruction qui empêche ou entrave le passage du contenu dans les intestins) : absence de selles, crampes douloureuses dans l'abdomen qui peuvent survenir soudainement, gonflement, perte d'appétit, douleur qui apparaît et disparaît, puis qui persiste, nausées et vomissements ou diarrhée.			✓
Infection des voies urinaires (infection au niveau de l'appareil urinaire, y compris les reins, les uretères, la vessie et l'urètre) : douleur ou sensation de brûlure en urinant, besoin fréquent d'uriner, sang dans l'urine, douleur au niveau du pelvis, urine à l'odeur prononcée ou urine trouble.		✓	
Réaction allergique grave : éruption cutanée, urticaire, enflure du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge, difficulté à avaler ou à respirer, respiration sifflante, sensation de malaise à l'estomac ou vomissements.			✓

En cas de symptôme ou d'effet secondaire gênant non mentionné dans le présent document ou d'aggravation d'un symptôme ou d'effet secondaire vous empêchant de vaquer à vos occupations quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer des effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation d'un produit à Santé Canada en

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

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

Entreposage :

- Garder les capsules LUPIN-TIOTROPIUM et le dispositif d'inhalation LupinHaler à une température de 15 à 25 °C. Protéger du gel, de l'humidité, de la chaleur et de la lumière du soleil.
- Les capsules doivent être entreposées dans les bandes de la plaquette alvéolée et doivent être retirées de la plaquette alvéolée qu'immédiatement avant la prise. Lorsqu'une bande de la plaquette alvéolée a été ouverte, il faut utiliser les autres capsules dans les 5 jours suivants. Si plus d'une capsule est accidentellement exposée à l'air, il faut jeter les capsules exposées inutilisées.
- Ne pas entreposer les capsules LUPIN-TIOTROPIUM à l'intérieur du dispositif LupinHaler.
- Garder hors de la portée et de la vue des enfants.

Pour en savoir davantage au sujet de LUPIN-TIOTROPIUM :

- Communiquer avec votre professionnel de la santé.
- Lire la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements sur le médicament pour le patient. Ce document est disponible sur le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>), ou en téléphonant au 1-844-587- 4623.

Le présent dépliant a été rédigé par Lupin Pharma Canada Ltd.

Dernière révision : LE 10 MAI 2023