

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT (12/2024)

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Spiriva® Respimat® 2,5 microgrammes, solution à inhaler

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

La quantité de tiotropium délivrée par bouffée est de 2,5 microgrammes (deux bouffées correspondant à une dose médicamenteuse) et est équivalente à 3,124 microgrammes de bromure de tiotropium monohydraté.

La dose délivrée est celle disponible pour le patient après passage à travers l'embout buccal du dispositif.

Excipient à effet notoire : ce médicament contient 0,0011 mg de chlorure de benzalkonium par bouffée.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution à inhaler

Solution à inhaler limpide et incolore

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

BPCO

Spiriva Respimat est indiqué comme traitement bronchodilatateur continu destiné à soulager les symptômes des patients présentant une bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO).

Asthme

Spiriva Respimat est indiqué en traitement bronchodilatateur additionnel continu chez des patients de 6 ans et plus atteints d'asthme sévère ayant présenté au cours de l'année précédente une ou plusieurs exacerbations sévères (voir rubriques 4.2 et 5.1).

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Le médicament est destiné à la voie inhalée exclusivement. La cartouche ne peut être utilisée qu'avec le dispositif d'inhalation Respimat (voir rubrique 4.2).

Deux bouffées délivrées par l'inhalateur Respimat constituent une dose médicamenteuse.

La posologie recommandée chez l'adulte est de 5 microgrammes de tiotropium, soit deux bouffées consécutives, administrées à l'aide de l'inhalateur Respimat une fois par jour, à heure fixe.

Ne pas dépasser la dose recommandée.

Dans le traitement de l'asthme, le bénéfice complet n'apparaîtra qu'après l'administration de plusieurs doses du médicament. Chez les patients adultes atteints d'asthme sévère, le tiotropium doit être utilisé en association à un corticostéroïde inhalé (CSI) ($\geq 800 \mu\text{g}$ de budésonide/jour ou équivalent) et au moins un traitement de contrôle.

Populations particulières

Sujets âgés: le bromure de tiotropium peut être utilisé chez les sujets âgés sans adaptation de la posologie.

Insuffisance rénale: en cas d'insuffisance rénale, le bromure de tiotropium peut être utilisé sans adaptation de la posologie. En cas d'insuffisance rénale modérée à sévère (clairance de la créatinine $\leq 50 \text{ ml/min}$) voir rubriques 4.4 et 5.2.

Insuffisance hépatique: en cas d'insuffisance hépatique, le bromure de tiotropium peut être utilisé sans adaptation de la posologie (voir rubrique 5.2).

Population pédiatrique

Asthme

La posologie recommandée chez les patients âgés de 6 à 17 ans est de 5 microgrammes de tiotropium, soit 2 bouffées administrées à l'aide de l'inhalateur Respimat, en une prise par jour, à heure fixe dans la journée.

Chez les adolescents (12-17 ans) atteints d'asthme sévère, le tiotropium doit être utilisé en association à un CSI ($> 800\text{-}1600 \mu\text{g}$ de budésonide/jour ou équivalent) et un traitement de contrôle ou en association à un CSI ($400\text{-}800 \mu\text{g}$ de budésonide/jour ou équivalent) et deux traitements de contrôle.

Chez les enfants (6-11 ans) atteints d'asthme sévère, le tiotropium doit être utilisé en association à un CSI ($> 400 \mu\text{g}$ de budésonide/jour ou équivalent) et un traitement de contrôle ou en association à un CSI ($200\text{-}400 \mu\text{g}$ de budésonide/jour ou équivalent) et deux traitements de contrôle.

La sécurité et l'efficacité de Spiriva Respimat chez les enfants âgés de 6 à 17 ans atteints d'asthme modéré n'ont pas encore été établies. La sécurité et l'efficacité de Spiriva Respimat chez les enfants de moins de 6 ans n'ont pas été établies. Les données actuellement disponibles sont décrites dans les rubriques 5.1 et 5.2 mais aucune recommandation sur la posologie ne peut être établie.

BPCO

Il n'y a pas d'utilisation justifiée de Spiriva Respimat chez les enfants et les adolescents de moins de 18 ans.

Mucoviscidose

La sécurité et l'efficacité de Spiriva Respimat n'ont pas été établies. (voir rubriques 4.4 et 5.1).

Mode d'administration

Ce médicament est destiné à être utilisé par inhalation uniquement. La cartouche ne peut être insérée et utilisée que dans l'inhalateur Respimat réutilisable. Respimat est un dispositif d'inhalation qui génère une pulvérisation pour inhalation. Il est destiné à être utilisé par un seul patient et à délivrer plusieurs doses à l'aide d'une seule cartouche.

L'inhalateur Respimat réutilisable permet de remplacer la cartouche et peut être utilisé avec un maximum de 6 cartouches.

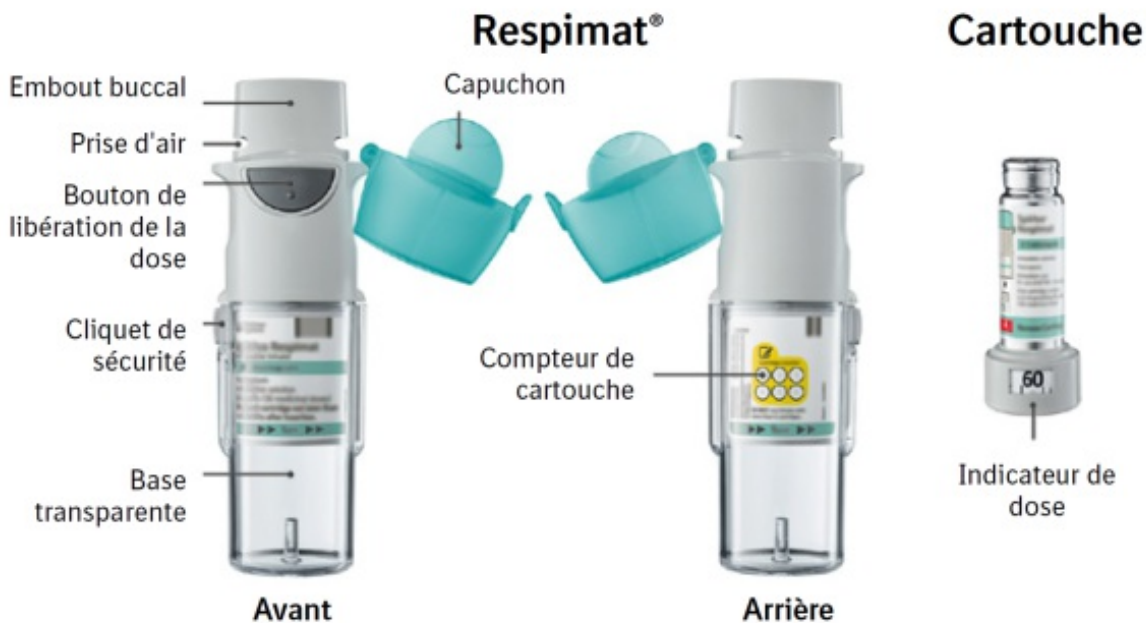
Les patients doivent lire le mode d'emploi de l'inhalateur Respimat réutilisable avant de commencer à utiliser Spiriva Respimat.

Pour garantir une administration correcte du médicament, le médecin ou un autre professionnel de santé devra s'assurer du bon usage de l'appareil par le patient.

Mode d'emploi pour la manipulation et l'utilisation de l'inhalateur Respimat réutilisable

Les enfants doivent utiliser Spiriva Respimat avec l'aide d'un adulte.

Le patient aura à utiliser cet inhalateur UNE SEULE FOIS PAR JOUR. À chaque utilisation, il prendra DEUX BOUFFEES.



- Si vous n'avez pas utilisé le Spiriva Respimat depuis plus de 7 jours, libérez une bouffée vers le sol.
- Si vous n'avez pas utilisé le Spiriva Respimat depuis plus de 21 jours, répétez les étapes 4 à 6 « Préparation pour l'utilisation » jusqu'à ce qu'un nuage soit visible. Ensuite, répétez les étapes 4 à 6 trois autres fois.

Comment entretenir l'inhalateur Respimat réutilisable

Nettoyer l'embout buccal au moins une fois par semaine, y compris la partie métallique à l'intérieur de l'embout buccal, avec un linge ou un tissu humide uniquement.

Une décoloration mineure de l'embout buccal n'affecte pas les performances de l'inhalateur Respimat réutilisable.

Si nécessaire, essuyer l'extérieur de l'inhalateur Respimat réutilisable avec un chiffon humide.





Quand se procurer un nouvel inhalateur

Lorsque le patient a utilisé l'inhalateur avec 6 cartouches, il doit se procurer une nouvelle boîte de Spiriva Respimat contenant un inhalateur. N'utilisez pas l'inhalateur Respimat réutilisable pendant plus d'un an après avoir inséré la première cartouche.



Préparation pour l'utilisation



<p>Retirer la base transparente</p> <ul style="list-style-type: none"> • Maintenir le capuchon fermé. • Appuyer sur le cliquet de sécurité tout en retirant la base transparente avec l'autre main. 	
<p>Insérer la cartouche</p> <ul style="list-style-type: none"> • Insérer la cartouche dans l'inhalateur. • Placer l'inhalateur sur une surface solide et pousser fermement jusqu'à ce qu'il se mette en place. 	
<p>Comptabiliser le nombre de cartouches et remettre la base transparente</p> <ul style="list-style-type: none"> • Cocher la case sur l'étiquette de l'inhalateur pour compter le nombre de cartouches. • Remettre en place la base transparente jusqu'à entendre un déclic. 	
<p>Tourner</p> <ul style="list-style-type: none"> • Maintenir le capuchon fermé. • Tourner la base transparente dans la direction des flèches imprimées sur l'étiquette jusqu'à entendre un déclic (un demi-tour). 	

Ouvrir

- Ouvrir le capuchon jusqu'à son ouverture complète.



Presser

- Diriger l'inhalateur vers le sol.
- Presser le bouton de libération de la dose.
- Fermer le capuchon.
- Répéter les étapes 4 à 6 jusqu'à ce qu'un nuage soit visible.
- **A l'apparition du nuage**, répéter les étapes 4 à 6 trois autres fois.

Votre inhalateur est maintenant prêt à l'emploi et délivrera 60 bouffées (30 doses).



Utilisation quotidienne

TOURNER

- Maintenir le capuchon fermé.
- **TOURNER** la base transparente dans la direction des flèches imprimées sur l'étiquette jusqu'à entendre un déclic (un demi-tour).



OUVRIR

- **OUVRIR** le capuchon jusqu'à son ouverture complète.



PRESSER

- Expirer lentement et complètement.
- Fermer les lèvres autour de l'embout buccal sans recouvrir les prises d'air. Diriger l'inhalateur vers l'arrière de la gorge.
- Tout en inspirant lentement et profondément par la bouche, **PRESSER** le bouton de libération de la dose et continuer d'inspirer lentement aussi longtemps que cela reste confortable.
- Maintenir la respiration pendant 10 secondes ou aussi longtemps que cela reste confortable
- Répéter les opérations «**TOURNER, OUVRIR, PRESSER**» pour un total de 2 bouffées.
- Fermer le capuchon jusqu'à la prochaine utilisation de l'inhalateur.



Quand remplacer la cartouche de Spiriva Respimat



L'indicateur de dose montre le nombre de bouffées restantes dans la cartouche.

60 bouffées restantes



Moins de 10 bouffées restantes. Se procurer une nouvelle cartouche.



La cartouche est vide. Tourner la base transparente afin de la retirer. L'inhalateur est maintenant en position verrouillée. Retirer la

cartouche de l'inhalateur. Insérer une nouvelle cartouche jusqu'à entendre un déclic (se référer à l'étape 2). La nouvelle cartouche dépassera davantage que la toute première cartouche (continuer avec l'étape 3). Ne pas oublier de remettre la base transparente pour déverrouiller l'inhalateur.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité au bromure de tiotropium, à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1, ou à l'atropine ou ses dérivés, par exemple l'ipratropium ou l'oxitropium.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Excipients

Le chlorure de benzalkonium peut entraîner une respiration sifflante et des difficultés respiratoires. Les patients asthmatiques ont un risque accru de présenter l'un de ces événements indésirables.

Le bromure de tiotropium est un traitement bronchodilatateur continu de longue durée d'action en une prise par jour et ne doit pas être utilisé comme un médicament de première intention pour le traitement des épisodes aigus de bronchospasme ou pour le soulagement des symptômes aigus. En cas de crise d'asthme aiguë, un bêta-2-agoniste d'action rapide doit être utilisé.

Spiriva Respimat ne doit pas être utilisé en monothérapie dans le traitement de l'asthme. Il est recommandé aux patients asthmatiques de continuer leur traitement anti-inflammatoire, c'est-à-dire les corticostéroïdes inhalés, sans le modifier après le démarrage du traitement par Spiriva Respimat, même si leurs symptômes s'améliorent.

Des réactions d'hypersensibilité immédiate peuvent survenir après l'administration du bromure de tiotropium, solution à inhaler.

En raison de son activité anticholinergique, le bromure de tiotropium doit être utilisé avec prudence en cas de glaucome à angle fermé, d'hypertrophie de la prostate ou de rétrécissement du col de la vessie.

D'une façon générale, l'administration par voie inhalée des médicaments est susceptible de déclencher un bronchospasme.

Le tiotropium doit être utilisé avec prudence chez les patients ayant eu un infarctus du myocarde au cours des six derniers mois, ou une arythmie cardiaque instable ou engageant le pronostic vital ou une arythmie cardiaque nécessitant une intervention ou un changement de thérapie au cours de l'année précédente ; ou chez les patients ayant été hospitalisés pour une insuffisance cardiaque (NYHA classe III ou IV) au cours de l'année précédente. Ces patients ont été exclus des essais cliniques et ces maladies peuvent être affectées par le mécanisme d'action des anticholinergiques.

Les concentrations plasmatiques de bromure de tiotropium augmentent en cas d'altération de la fonction rénale; par conséquent, chez les patients atteints d'insuffisance rénale modérée à sévère (clairance de la créatinine ≤ 50 ml/min), le produit ne sera utilisé que si le bénéfice attendu dépasse le risque potentiel. A ce jour, il n'y a pas d'expérience à long terme chez les patients souffrant d'insuffisance rénale sévère (voir rubrique 5.2).

Les patients doivent être prudents afin d'éviter une de projection intraoculaire du produit. Il conviendra de les avertir du risque de déclenchement ou d'aggravation d'un glaucome à angle fermé, de douleur ou gêne oculaire, de vision floue transitoire, de halo visuels ou d'images colorées associés à une rougeur oculaire résultant d'un œdème cornéo-conjonctival. Si une combinaison quelconque de ces symptômes oculaires apparaît, les patients doivent interrompre l'utilisation du bromure de tiotropium et consulter immédiatement un spécialiste.

La sécheresse buccale observée avec les traitements anticholinergiques en général, peut à long terme favoriser la survenue de caries dentaires.

La posologie du bromure de tiotropium ne doit pas dépasser une prise par jour (voir rubrique 4.9).

Spiriva Respimat n'est pas recommandé dans la mucoviscidose. En cas d'utilisation chez des patients atteints de mucoviscidose, Spiriva Respimat peut augmenter les signes et symptômes de la mucoviscidose (par exemple : événements indésirables graves, exacerbations pulmonaires, infections du tractus respiratoire).

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

Il n'a pas été effectué d'étude spécifique d'interaction avec le bromure de tiotropium. Néanmoins, il n'a pas été rapporté de manifestation clinique évoquant une interaction médicamenteuse lors de l'administration concomitante d'autres médicaments habituellement utilisés dans la bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) et dans l'asthme notamment bronchodilatateurs sympathomimétiques, des méthylxanthines, des stéroïdes oraux et inhalés, des anti-histaminiques, des mucolytiques, des modificateurs des leucotriènes, des cromones, un traitement anti-IgE. L'utilisation des LABA ou des CSI n'a pas été jugée comme modifiant l'exposition au tiotropium. La co-administration de bromure de tiotropium avec d'autres médicaments à activité anticholinergique n'a pas été étudiée et n'est par conséquent, pas recommandée.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Il existe des données très limitées sur l'utilisation du tiotropium chez la femme enceinte. Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets délétères directs ou indirects sur la reproduction à des doses cliniques significatives (voir rubrique 5.3). Par mesure de précaution, il est préférable d'éviter l'utilisation de Spiriva Respimat pendant la grossesse.

Allaitement

L'excrétion du bromure de tiotropium dans le lait maternel n'a pas été établie. Bien que les études réalisées chez les rongeurs n'aient retrouvé une excrétion du bromure de tiotropium dans le lait maternel qu'en faibles quantités, l'utilisation de Spiriva Respimat n'est pas recommandée au cours de l'allaitement. Le bromure de tiotropium est un composé de longue durée d'action. La décision de poursuivre ou d'interrompre l'allaitement ou le traitement par Spiriva Respimat doit être prise en tenant compte du bénéfice de l'allaitement chez l'enfant et du bénéfice du traitement par Spiriva Respimat chez la mère.

Fertilité

Aucune donnée clinique sur la fécondité n'est disponible sur le tiotropium. Une étude non-clinique effectuée avec du tiotropium n'a pas montré d'effets indésirables sur la fécondité (voir rubrique 5.3).

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

Les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés. La survenue de sensations vertigineuses ou d'une vision trouble peut influencer la capacité à conduire et à utiliser les machines.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Un grand nombre des effets indésirables cités peuvent être attribués aux propriétés anticholinergiques du bromure de tiotropium.

Tableau résumé des effets indésirables

Les fréquences des effets indésirables présentés ci-dessous sont basées sur les taux d'incidence brute des effets indésirables observés dans le groupe traité par le tiotropium (c'est-à-dire les événements imputables au tiotropium), regroupés à partir des données de 7 études cliniques dans la BPCO (3282 patients) et 12 études cliniques dans l'asthme chez les adultes et dans la population pédiatrique (1930 patients), contrôlées contre placebo, pendant des périodes de traitement comprises entre 4 semaines et 1 an.

La fréquence est définie selon les modalités conventionnelles:

Très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$); peu fréquent ($\geq 1/1.000$ à $< 1/100$); rare ($\geq 1/10.000$ à $< 1/1.000$), très rare ($< 1/10.000$), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Classe de système d'organes / Terme MedDRA recommandé	Fréquence dans la BPCO	Fréquence dans l'asthme
Troubles du métabolisme et de la nutrition		

Déshydratation	Fréquence indéterminée	Fréquence indéterminée
Affections du système nerveux		
Etourdissements	Peu fréquent	Peu fréquent
Céphalées	Peu fréquent	Peu fréquent
Insomnies	Rare	Peu fréquent
Affections oculaires		
Glaucome	Rare	Fréquence indéterminée
Augmentation de la pression intraoculaire	Rare	Fréquence indéterminée
Vision trouble	Rare	Fréquence indéterminée
Affections cardiaques		
Fibrillation auriculaire	Rare	Fréquence indéterminée
Palpitations	Rare	Peu fréquent
Tachycardie supraventriculaire	Rare	Fréquence indéterminée
Tachycardie	Rare	Fréquence indéterminée
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales		
Toux	Peu fréquent	Peu fréquent
Pharyngite	Peu fréquent	Peu fréquent
Dysphonie	Peu fréquent	Peu fréquent
Epistaxis	Rare	Rare
Bronchospasme	Rare	Peu fréquent
Laryngite	Rare	Fréquence indéterminée
Sinusite	Fréquence indéterminée	Fréquence indéterminée
Affections gastro-intestinales		
Sécheresse buccale	Fréquent	Peu fréquent
Constipation	Peu fréquent	Rare
Candidose oropharyngée	Peu fréquent	Peu fréquent
Dysphagie	Rare	Fréquence indéterminée
Reflux gastro-œsophagien	Rare	Fréquence indéterminée
Caries dentaires	Rare	Fréquence indéterminée
Gingivite	Rare	Rare

Glossite	Rare	Fréquence indéterminée
Stomatite	Fréquence indéterminée	Rare
Occlusion intestinale, y compris iléus paralytique	Fréquence indéterminée	Fréquence indéterminée
Nausées	Fréquence indéterminée	Fréquence indéterminée
Affections de la peau et du tissu sous-cutané, affections du système immunitaire		
Éruption cutanée	Peu fréquent	Peu fréquent
Prurit	Peu fréquent	Rare
Œdème de Quincke	Rare	Rare
Urticaire	Rare	Rare
Infection cutanée/ulcération cutanée	Rare	Fréquence indéterminée
Peau sèche	Rare	Fréquence indéterminée
Hypersensibilité (y compris réactions immédiates)	Fréquence indéterminée	Rare
Réaction anaphylactique	Fréquence indéterminée	Fréquence indéterminée
Troubles musculosquelettiques et du tissu conjonctif		
Gonflement articulaire	Fréquence indéterminée	Fréquence indéterminée
Affections du rein et des voies urinaires		
Rétention urinaire	Peu fréquent	Fréquence indéterminée
Dysurie	Peu fréquent	Fréquence indéterminée
Infection du tractus urinaire	Rare	Rare

Description d'effets indésirables sélectionnés

Dans les essais cliniques contrôlés menés dans la BPCO, les effets indésirables les plus fréquemment observés ont été les effets indésirables de type anticholinergique tels que la sécheresse buccale survenue chez environ 2,9% des patients. Dans l'asthme la fréquence de la sécheresse buccale a été de 0,83%.

Dans 7 essais cliniques menés dans la BPCO, la sécheresse buccale a été à l'origine de 3 arrêts de traitement parmi les 3282 patients traités par le tiotropium (soit 0,1% des patients traités). Aucune interruption du traitement due à une sécheresse buccale n'a été rapportée dans les 12 essais cliniques menés dans l'asthme (1930 patients).

Les effets indésirables graves liés aux effets anticholinergiques incluent: glaucome, constipation, occlusion intestinale y compris iléus paralytique et rétention urinaire.

Population pédiatrique

La base de données de sécurité inclut 560 patients pédiatriques (296 patients âgés de 1 à 11 ans et 264 patients âgés de 12 à 17 ans) de 5 études cliniques contrôlées contre placebo ayant des périodes de traitement de 12 semaines à 1 an. La fréquence, le type et la sévérité des effets indésirables dans la population pédiatrique ont été similaires à ceux observés chez les adultes.

Autres populations particulières

Le risque de survenue des effets anticholinergiques peut augmenter avec l'âge.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté:

Belgique

Agence fédérale des médicaments et des produits de santé

www.afmps.be

Division Vigilance:

Site internet: www.notifieruneffetindesirable.be

e-mail: adr@fagg-afmps.be

Luxembourg

Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé

Site internet : www.guichet.lu/pharmacovigilance

4.9 Surdosage

L'administration de doses élevées de bromure de tiotropium peut déclencher l'apparition de signes et symptômes de type anticholinergique. Cependant, aucun effet indésirable anticholinergique systémique n'a été observé après l'inhalation d'une dose unique allant jusqu'à 340 microgrammes de bromure de tiotropium administrée chez des volontaires sains. De plus, aucun effet indésirable significatif, hormis une sécheresse buccale, pharyngée ou nasale, n'a été observé après 14 jours d'administration de doses atteignant 40 microgrammes de tiotropium solution à inhaler chez des volontaires sains, à l'exception d'une diminution importante de la production de salive à partir du 7^{ème} jour.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique: Autres médicaments pour les syndromes obstructifs des voies aériennes par inhalation, anticholinergiques
Code ATC: R03B B04

Mécanisme d'action

Le bromure de tiotropium est un antagoniste spécifique de longue durée d'action des récepteurs muscariniques, qui montre une affinité similaire pour les sous-types de récepteurs muscariniques M₁ à M₅. Dans les voies aériennes, le bromure de tiotropium se fixe de façon compétitive et réversible sur les récepteurs M₃ des muscles lisses bronchiques, et inhibe les effets cholinergiques (bronchoconstriction) de l'acétylcholine, entraînant ainsi une relaxation des muscles lisses bronchiques. L'effet est dose-dépendant et persiste plus de 24 heures. Anticholinergique de type ammonium quaternaire, le bromure de tiotropium exerce une action topique (bronchique) sélective lorsqu'il est administré par inhalation, et offre ainsi une marge thérapeutique acceptable avant l'apparition des effets anticholinergiques systémiques.

Effets pharmacodynamiques

La dissociation du tiotropium des récepteurs M₃ notamment est très lente, lui conférant une demi-vie de dissociation significativement plus longue que l'ipratropium. Le tiotropium se dissocie plus rapidement des récepteurs M₂ que des récepteurs M₃, comme le suggèrent les études *in vitro*, marquant une sélectivité plus importante (exprimée de façon cinétique) pour les récepteurs de type M₃ par rapport à M₂. La forte activité, la très lente dissociation des récepteurs et la sélectivité topique de l'administration par inhalation se traduisent sur le plan clinique par une bronchodilatation significative et prolongée chez les patients atteints de BPCO et d'asthme.

Efficacité et sécurité cliniques dans la BPCO

Le programme de développement clinique de phase III de Spiriva Respimat a été composé de plusieurs études randomisées et en double aveugle (2 études d'un an, 2 études de 12 semaines et 2 études de 4 semaines) portant sur 2 901 patients atteints de BPCO (1 038 recevant la dose de 5 µg de tiotropium). Le programme d'un an a été composé de deux essais contrôlés par placebo. Les 2 études de 12 semaines ont été contrôlées par un traitement actif (ipratropium) et par un placebo. L'ensemble des 6 études a comporté des mesures de la fonction pulmonaire. Les deux études d'un an ont inclus les mesures de la dyspnée, de la qualité de vie relative à l'état de santé et la survenue des exacerbations.

Etudes contrôlées contre placebo

Fonction pulmonaire

Le tiotropium solution à inhaler, administré une fois par jour, a apporté des améliorations significatives de la fonction pulmonaire (volume expiratoire maximum par seconde et capacité vitale forcée) dans un délai de 30 minutes suivant la première dose, par rapport au placebo (amélioration moyenne du VEMS à 30 minutes : 0,113 litres ; intervalle de confiance IC à 95% : 0,102 à 0,125 litres, p< 0,0001). A l'état d'équilibre, l'amélioration de la fonction pulmonaire a été maintenue pendant 24 heures, par rapport au placebo (amélioration moyenne du VEMS : 0,122 litres ; IC95% : 0,106 à 0,138 litres, p< 0,0001). L'état d'équilibre pharmacodynamique a été atteint en une semaine.

Spiriva Respimat a significativement amélioré, comparativement au placebo, le débit expiratoire de pointe (DEP) du matin et du soir mesurés quotidiennement par les patients (amélioration moyenne du DEP le matin : 22 l/min ; IC95% : 18 à 55 l/min, p< 0,0001 ; le soir 26 l/min ; IC95% : 23 à 30 l/min, p<0,0001). L'utilisation de Spiriva Respimat a entraîné une réduction de l'utilisation du traitement bronchodilatateur de secours par rapport au placebo (réduction moyenne de 0,66 prise par jour, IC95% : 0,51 à 0,81 prise par jour, p < 0,0001).

L'effet bronchodilatateur de Spiriva Respimat s'est maintenu pendant une période d'administration d'un an sans signe d'induction d'une tolérance.

Dyspnée, qualité de vie, exacerbations de BPCO au cours d'études à long terme d'une durée d'un an

Dyspnée

Spiriva Respimat a amélioré de façon significative la dyspnée (évaluée par l'index de dyspnée de transition) comparativement au placebo (amélioration moyenne de 1,05 unités ; IC95% : 0,73 à 1,38 unités, p<0,0001). Cette amélioration s'est maintenue pendant toute la période de traitement.

Qualité de vie

L'amélioration du score total moyen de la Qualité de vie évaluée par les patients eux-mêmes au moyen du questionnaire respiratoire de St George, (SGRQ) obtenue avec Spiriva Respimat à la fin des deux études d'un an a été de 3,5 unités par rapport au placebo (IC95% : 2,1 à 4,9, p<0,0001). Une diminution de 4 unités est considérée comme cliniquement significative.

Exacerbations de BPCO

Dans trois études cliniques d'une durée d'un an randomisées, en double aveugle, contrôlées par placebo, le traitement par Spiriva Respimat a entraîné une réduction significative du risque d'exacerbation de BPCO par rapport au placebo. Les exacerbations de BPCO ont été définies de la façon suivante : « une combinaison d'au moins deux événements ou symptômes respiratoires d'une durée d'au moins trois jours nécessitant une modification du traitement (prescription d'antibiotiques et/ou de corticostéroïdes systémiques et/ou changement significatif du traitement à visée respiratoire prescrit) ».

Le traitement par Spiriva Respimat a entraîné une réduction du risque d'hospitalisations dues à une exacerbation de BPCO (réduction significative dans l'étude de grande taille sur les exacerbations qui présente la puissance appropriée).

L'analyse combinée de deux études de phase III et l'analyse distincte de l'étude supplémentaire sur les exacerbations sont présentées dans le Tableau 1. Tous les traitements à visée respiratoire, à l'exception des anticholinergiques et des β-mimétiques d'action prolongée, ont été autorisés en

traitements concomitants, c'est-à-dire les β -mimétiques d'action rapide, les corticostéroïdes inhalés et les xanthines. Les β -mimétiques d'action prolongée ont été autorisés en traitement complémentaire dans l'étude sur les exacerbations.

Tableau 1: Analyse statistique des exacerbations de BPCO et des exacerbations de BPCO ayant nécessité une hospitalisation chez les patients présentant une BPCO modérée à très sévère

Étude (N _{Spiriva} , N _{placebo})	Critère	Spiriva Respimat	Placebo	% de réduction du risque (IC à 95 %) ^a	Valeur de p
Analyse combinée des études de phase III d'un an ^d (670, 653)	Nombre de jours avant la première exacerbation de BPCO	160 ^a	86 ^a	29 (16 à 40) ^b	< 0,0001 ^b
	Taux d'incidence moyen des exacerbations par année-patient	0,78 ^c	1,00 ^c	22 (8 à 33) ^c	0,002 ^c
	Délai avant la première exacerbation de BPCO ayant nécessité une hospitalisation			25 (-16 à 51) ^b	0,20 ^b
	Taux d'incidence moyen des exacerbations ayant nécessité une hospitalisation par année-patient	0,09 ^c	0,11 ^c	20 (-4 à 38) ^c	0,096 ^c
Étude sur les exacerbations de phase III b d'un an (1939, 1953)	Nombre de jours avant la première exacerbation de BPCO	169 ^a	119 ^a	31 (23 à 37) ^b	< 0,0001 ^b
	Taux d'incidence moyen des exacerbations par année-patient	0,69 ^c	0,87 ^c	21 (13 à 28) ^c	< 0,0001 ^c
	Délai avant la première exacerbation de BPCO ayant nécessité une hospitalisation			27 (10 à 41) ^b	0,003 ^b
	Taux d'incidence moyen des exacerbations ayant nécessité une hospitalisation par année-patient	0,12 ^c	0,15 ^c	19 (7 à 30) ^c	0,004 ^c

^a Délai avant le premier événement : nombre de jours sous traitement écoulés avant que 25 % des patients présentent au moins une exacerbation de BPCO / une exacerbation de BPCO nécessitant une hospitalisation. Dans l'étude A, 25% des patients sous placebo ont présenté une exacerbation au jour 112 alors que 25% des patients traités par Spiriva Respimat ont présenté une exacerbation au jour 173 (p= 0,09). Dans l'étude B, 25% des patients sous placebo ont présenté une exacerbation au jour 74 alors que 25% des patients traités par Spiriva Respimat ont présenté une exacerbation au jour 149 (p< 0, 0001).

^b Les risques relatifs ont été estimés avec un modèle aléatoire proportionnel de Cox. La réduction du risque exprimé en pourcentage est calculée avec la formule suivante : 100 (1 - risque relatif).

^c Régression de Poisson. La réduction du risque est calculée avec la formule suivante : 100 (1 - rapport des taux).

^d Le regroupement a été spécifié lorsque les études ont été conçues. Les critères des exacerbations ont été améliorés de manière significative dans les analyses individuelles des deux études d'un an.

Étude à long terme du tiotropium contrôlée par une substance active

Une étude à long terme à grande échelle, randomisée, en double aveugle, contrôlée par une substance active et avec une période d'observation de 3 ans, a été réalisée afin de comparer l'efficacité et la sécurité de Spiriva Respimat et de Spiriva HandiHaler (5711 patients recevant Spiriva Respimat ; 5694 patients recevant Spiriva HandiHaler). Les critères principaux d'évaluation ont été le délai de survenue de la première exacerbation de BPCO, le délai de survenue du décès toutes causes confondues et dans une sous-étude (906 patients) le VEMS résiduel (pré-dose).

Le délai avant la première exacerbation de BPCO a été numériquement similaire au cours de l'étude entre Spiriva Respimat et Spiriva HandiHaler (risque relatif (Spiriva Respimat/Spiriva HandiHaler) de 0,98 avec un IC à 95% : 0,93 à 1,03). Le nombre médian de jours avant la première exacerbation a été de 756 jours pour Spiriva Respimat et de 719 jours pour Spiriva HandiHaler.

L'effet bronchodilatateur de Spiriva Respimat a été maintenu pendant 120 semaines, et a été similaire à celui du Spiriva HandiHaler. La différence moyenne du VEMS résiduel pour Spiriva Respimat versus Spiriva HandiHaler a été de -0,010L (IC à 95% : -0,038 à 0,018 L).

Dans l'étude clinique post-commercialisation TIOSPIR comparant Spiriva Respimat et Spiriva HandiHaler, la mortalité toutes causes confondues (incluant le suivi du statut vital) a été similaire (risque relatif Spiriva Respimat/Spiriva HandiHaler de 0,96 avec un IC à 95% : 0,84 à 1,09). L'exposition au traitement a été respectivement de 13 135 et de 13 050 patients-années.

Dans les études contrôlées contre placebo avec un suivi du statut vital jusqu'à la fin de la période prévue de traitement, Spiriva Respimat a montré une augmentation numérique de la mortalité toutes causes confondues comparé au placebo (risque relatif de 1,33 avec un IC à 95% : 0,93 à 1,92), avec une exposition au traitement par Spiriva Respimat de 2574 patients-années ; l'augmentation de la mortalité a été observée chez des patients ayant des troubles du rythme cardiaque connus. Spiriva HandiHaler a montré une diminution de 13% du risque de décès (risque relatif tiotropium/placebo incluant le suivi du statut vital de 0,87 avec un IC à 95% : 0,76 à 0,99). L'exposition au traitement par Spiriva HandiHaler a été de 10 927 patients-années. Aucune augmentation du risque de mortalité n'a été observée dans le sous-groupe de patients présentant des troubles du rythme cardiaque connus dans l'étude avec Spiriva HandiHaler contrôlée contre placebo ainsi que dans l'étude TIOSPIR comparant Spiriva Respimat à Spiriva HandiHaler.

Efficacité et sécurité cliniques dans le traitement de l'asthme

Le programme clinique de phase III mené chez les adultes dans l'asthme persistant a inclus deux études d'un an randomisées, en double aveugle, contrôlées contre placebo chez un total de 907 patients asthmatiques (453 traités par Spiriva Respimat) recevant une association de CSI (\geq 800 μ g de budésonide/jour ou équivalent) et de LABA. Les études ont inclus des mesures de la fonction pulmonaire et les exacerbations sévères comme critères principaux.

Études PrimoTInA dans l'asthme

Au cours des deux études d'un an menées chez des patients symptomatiques sous traitement continu avec au moins une association de CSI

(≥ 800 µg de budésonide/jour ou équivalent) et de LABA, Spiriva Respiat a montré des améliorations cliniquement pertinentes de la fonction pulmonaire par rapport au placebo, lorsqu'il a été utilisé en complément du traitement de fond. À la semaine 24, les améliorations moyennes des valeurs du VEMS au pic et résiduelle ont été respectivement de 0,110 litre (IC à 95 % : 0,063 à 0,158 litre ; p < 0,0001) et de 0,093 litre (IC à 95 % : 0,050 à 0,137 litre ; p < 0,0001). L'amélioration de la fonction pulmonaire par rapport au placebo a été maintenue pendant 24 heures.

Dans les études PrimoTinA dans l'asthme, le traitement des patients symptomatiques par CSI, LABA et tiotropium (N = 453) a réduit le risque d'exacerbations sévères de l'asthme de 21% par rapport au traitement par CSI, LABA et placebo (N = 454). La réduction du nombre moyen d'exacerbations sévères de l'asthme par patient-année a été de 20%.

Cela a été appuyé par une réduction de 31% du risque d'aggravation de l'asthme et par une réduction de 24% du nombre moyen d'aggravations de l'asthme par patient-année (voir Tableau 2).

Tableau 2 : Exacerbations chez les patients symptomatiques traités par une association de CSI (≥ 800 µg de budésonide/jour ou équivalent) et de LABA (études PrimoTinA dans l'asthme)

Étude	Critère	Spiriva Respiat, en complément d'un traitement par au moins un CSI ^a /LABA (N = 453)	Placebo, en complément d'un traitement par au moins un CSI ^a /LABA (N = 454)	% de réduction du risque (IC à 95 %)	Valeur de p
Analyse groupée des deux études de phase III d'un an	Nombre de jours avant la 1 ^{re} exacerbation sévère de l'asthme	282 ^c	226 ^c	21 ^b (0 - 38)	0,0343
	Nombre moyen d'exacerbations sévères de l'asthme par patient-année	0,530	0,663	20 ^d (0 - 36)	0,0458
	Nombre de jours avant la 1 ^{re} aggravation de l'asthme	315 ^c	181 ^c	31 ^b (18 - 42)	< 0,0001
	Nombre moyen d'aggravations de l'asthme par patient-année	2,145	2,835	24 ^d (9 - 37)	0,0031

^a ≥800µg de budésonide/jour ou équivalent

^b Risque relatif, intervalle de confiance et valeur de p obtenus à partir d'un modèle aléatoire proportionnel de Cox avec uniquement le traitement comme effet. La réduction du risque exprimé en pourcentage est calculée avec la formule suivante : 100 (1 - risque relatif).

^c Délai avant le premier événement : nombre de jours sous traitement écoulés avant que 25 % / 50 % des patients présentent au moins une exacerbation sévère de l'asthme/aggravation de l'asthme.

^d Le risque relatif a été obtenu par une régression de Poisson pondérée par un exposant logarithmique (en année). La réduction du risque exprimé en pourcentage est calculée avec la formule suivante : 100 (1 - risque relatif).

Population pédiatrique

Bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO)

L'Agence européenne des médicaments a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Spiriva Respiat dans tous les sous-groupes de la population pédiatrique atteints de BPCO (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

Asthme

Toutes les études de phase III conduites dans la population pédiatrique (1-17 ans) dans l'asthme persistant étaient randomisées, en double aveugle et contrôlées contre placebo. Tous les patients recevaient un des traitements de fond incluant un CSI.

Asthme sévère

Adolescents (12-17 ans)

Dans l'étude PensieTinA de 12 semaines conduite dans l'asthme, un total de 392 patients (130 recevant Spiriva Respiat) symptomatiques sous une forte dose de CSI avec un traitement de contrôle ou une dose moyenne de CSI avec deux traitements de contrôle ont été inclus.

Pour les patients âgés de 12 à 17 ans, une forte dose de CSI a été définie comme une dose > 800-1600 µg de budésonide/jour ou équivalent ; une dose moyenne comme une dose de 400-800 µg de budésonide/jour ou équivalent. De plus, les patients âgés de 12 à 14 ans pouvaient recevoir une dose de CSI > 400 µg de budésonide/jour ou équivalent et au minimum un traitement de contrôle ou une dose de CSI ≥ 200 µg de budésonide/jour ou équivalent et au minimum deux traitements de contrôle.

Dans cette étude, Spiriva Respiat a montré des améliorations de la fonction pulmonaire par rapport au placebo quand il était utilisé en traitement d'appoint au traitement de fond, cependant, les différences sur le VEMS au pic et résiduel n'étaient pas statistiquement significatives.

- A la semaine 12, les améliorations moyennes du VEMS au pic et résiduel étaient respectivement de 0,090 litres (95% CI : -0,019 à 0,198 litres, p=0,1039) et 0,054 litres (95% CI : -0,061 à 0,168 litres, p=0,3605).
- A la semaine 12, Spiriva Respiat a significativement amélioré le DEP du matin et du soir (matin 17,4 L/min ; 95% CI : 5,1 à 29,6 L/min ; soir 17,6 L/min ; 95% CI : 5,9 à 29,6 L/min).

Enfants (6-11 ans)

Dans l'étude VivaTinA de 12 semaines conduite dans l'asthme, un total de 400 patients (130 recevant Spiriva Respiat) symptomatiques sous une forte dose de CSI avec un traitement de contrôle ou une dose moyenne de CSI avec deux traitements de contrôle ont été inclus. Une forte dose de CSI a été définie comme une dose > 400 µg de budésonide/jour ou équivalent, une dose moyenne comme une dose de 200-400 µg de budésonide/jour ou équivalent.

Dans cette étude, Spiriva Respiat a montré des améliorations significatives de la fonction pulmonaire par rapport au placebo quand il était utilisé en traitement d'appoint au traitement de fond,

- A la semaine 12, les améliorations moyennes du VEMS au pic et résiduel étaient respectivement de 0,139 litres (95% CI : 0,075 à 0,203 litres,

p < 0,0001) et 0,087 litres (95% CI : 0,019 à 0,154 litres, p=0,0117).

Asthme modéré

Adolescents (12-17 ans)

Dans l'étude RubaTinA d'un an conduite dans l'asthme sur un total de 397 patients (134 recevant Spiriva Respimat) symptomatiques sous une dose moyenne de CSI (200-800 µg de budésonide/jour ou équivalent pour les patients âgés de 12 à 14 ans ou 400-800 µg de budésonide/jour ou équivalent pour les patients âgés de 15 à 17 ans), Spiriva Respimat a montré des améliorations significatives de la fonction pulmonaire par rapport au placebo quand il était utilisé en traitement d'appoint au traitement de fond,

Enfants (6-11 ans)

Dans l'étude CanoTinA d'un an conduite dans l'asthme sur un total de 401 patients (135 recevant Spiriva Respimat) symptomatiques sous une dose moyenne de CSI (200-400 µg de budésonide/jour ou équivalent), Spiriva Respimat a montré des améliorations significatives de la fonction pulmonaire par rapport au placebo quand il était utilisé en traitement d'appoint au traitement de fond.

Enfants (1-5 ans)

Une étude clinique de phase II/III de 12 semaines randomisée, en double-aveugle, contrôlée contre placebo (NinoTinA dans l'asthme) a été menée sur un total de 101 enfants asthmatiques (31 recevant Spiriva Respimat) avec des traitements de fond qui incluaient un CSI. Une chambre de retenue valvée AeroChamber Plus Flow-Vu® munie d'un masque a été utilisée pour administrer le médicament à l'essai chez 98 patients.

L'objectif principal de l'essai était la sécurité ; les évaluations de l'efficacité étaient exploratoires.

Le nombre et le pourcentage de patients ayant rapporté des effets indésirables quel que soit le lien de causalité sont présentés dans le tableau 3. Le nombre d'effets indésirables à type d'asthme a été inférieur pour Spiriva Respimat comparé au placebo. Les évaluations exploratoires de l'efficacité n'ont pas montré de différences entre Spiriva Respimat et le placebo.

Tableau 3 : Fréquence des effets indésirables rapportés chez ≥ 5 patients dans l'étude Nino-TinA dans l'asthme (enfants âgés de 1 à 5 ans)

	Placebo N (%)	Spiriva Respimat N (%)
Nombre de patients	34 (100,0)	31 (100,0)
Patients présentant un effet indésirable	25 (73,5)	18 (58,1)
Rhinopharyngite	5 (14,7)	2 (6,5)
Infection des voies respiratoires supérieures	1 (2,9)	5 (16,1)
Asthme*	10 (29,4)	2 (6,5)
Pyrexie	6 (17,6)	3 (9,7)

* « Asthme » est le terme préférentiel de MedDRA. Les termes MedDRA de bas niveau étaient « Asthme aggravé » ou « Exacerbation de l'asthme ». L'Agence européenne des médicaments a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Spiriva Respimat dans le sous-groupe des patients pédiatriques âgés de moins de 1 an (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

Efficacité et sécurité cliniques dans la mucoviscidose :

Le programme de développement clinique dans la mucoviscidose incluait 3 études multicentriques chez 959 patients âgés de 5 mois et plus. Les patients âgés de moins de 5 ans utilisaient une chambre d'inhalation (AeroChamber Plus®) munie d'un masque et étaient inclus uniquement pour une évaluation de la sécurité. Les deux études pivotales (une étude de phase II de recherche de dose et une étude de validation de phase III) comparaient les effets de Spiriva Respimat (tiotropium 5 µg : 469 patients) par rapport au placebo (315 patients) sur la fonction pulmonaire (pourcentage des valeurs VEMS AUC_{0-4h} prédit, et VEMS résiduel) pendant la période de 12 semaines, randomisée, en double aveugle ; l'étude de phase III incluait aussi une étude d'extension en ouvert à long terme pouvant aller jusqu'à 12 mois. Dans ces études, tous les traitements respiratoires, à l'exception des anticholinergiques, étaient autorisés comme traitement concomitant, notamment les bêta-2 agonistes à longue durée d'action, les mucolytiques et les antibiotiques.

Les effets sur la fonction pulmonaire sont présentés dans le tableau 4. Aucune amélioration significative des symptômes et de l'état de santé (évaluation des exacerbations à l'aide du RSSQ (questionnaire sur les symptômes respiratoires et systémiques) et de la qualité de vie à l'aide du CFQ, Cystic Fibrosis Questionnaire) n'a été observée.

Tableau 4 : Différence moyenne de variations, exprimée en valeur absolue, ajustée en fonction du placebo par rapport à la valeur initiale après 12 semaines

	Phase II		Phase III			
	Tous les patients (N _{Spiriva} = 176, N _{placebo} = 168)		Tous les patients (N _{Spiriva} = 293, N _{placebo} = 147)		≤ 11 ans (N _{Spiriva} = 95, N _{placebo} = 47)	≥ 12 ans (N _{Spiriva} = 198, N _{placebo} = 100)
	moyenne (IC _{95%})	Valeur de p	moyenne (IC _{95%})	Valeur de p	moyenne (IC _{95%})	moyenne (IC _{95%})
VEMS AUC _{0-4h} (% prédit) ^a Variations en valeur absolue	3,39 (1,67 ; 5,12)	<0,001	1,64 (-0,27 ; 3,55)	0,092	-0,63 (-4,58 ; 3,32)	2,58 (0,50 ; 4,65)
VEMS AUC _{0-4h} (litres) Variations en valeur absolue	0,09 (0,05 ; 0,14)	<0,001	0,07 (0,02 ; 0,12)	0,010	0,01 (-0,07 ; 0,08)	0,10 (0,03 ; 0,17)
VEMS résiduel (% prédit) ^a Variations en valeur absolue	2,22 (0,38 ; 4,06)	0,018	1,40 -0,50 ; 3,30	0,150	-1,24 (-5,20 ; - 2,71)	2,56 (0,49 ; 4,62)
VEMS résiduel (litres) Variations en valeur absolue	0,06 (0,01 ; 0,11)	0,028	0,07 (0,02 ; 0,12)	0,012	-0,01 (-0,08 ; 0,06)	0,10 (0,03 ; 0,17)

^a Critères d'évaluation principaux

Tous les effets indésirables médicamenteux observés dans les études dans la mucoviscidose sont des effets indésirables connus du tiotropium (voir rubrique 4.8). Les événements indésirables considérés comme liés au médicament les plus fréquemment observés pendant les 12 semaines en double aveugle étaient la toux (4,1%) et la sécheresse buccale (2,8%).

Le nombre et le pourcentage de patients ayant rapportés des événements indésirables (EI) présentant un intérêt particulier dans la mucoviscidose quel que soit le lien de causalité sont présentés dans le tableau 5. Les signes et symptômes considérés comme des manifestations de la mucoviscidose ont augmenté en nombre avec le tiotropium, en particulier chez les patients ≤ 11 ans, bien que la différence ne soit pas statistiquement significative.

Tableau 5 : Pourcentage de patients avec des EI présentant un intérêt particulier dans la mucoviscidose quel que soit le lien de causalité, par groupes d'âge, durant les 12 semaines de traitement (Phase II et Phase III regroupées)

	≤11 ans		≥12 ans	
	N _{placebo} =96	N _{Spiriva} =158	N _{placebo} =215	N _{Spiriva} =307
Douleur abdominale	7,3	7,0	5,1	6,2
Constipation	1,0	1,9	2,3	2,6
Syndrome d'occlusion distale de l'intestin	0,0	0,0	1,4	1,3
Infections du tractus respiratoire	34,4	36,7	28,4	28,3
Augmentation des crachats	1,0	5,1	5,6	6,2
Exacerbations	10,4	14,6	18,6	17,9

"Syndrome d'occlusion distale de l'intestin" et "Augmentation des crachats" sont des termes préférentiels de MedDRA. "Infections du tractus respiratoire" est le groupe de terme de haut niveau de MedDRA. "Douleur abdominale", "Constipation" et "Exacerbations" sont un ensemble de termes préférentiels de MedDRA.

Trente-quatre patients randomisés dans le groupe placebo (10,9%) et 56 patients randomisés dans le groupe Spiriva RespiMat (12,0%) ont présenté un événement indésirable grave.

L'Agence européenne des médicaments a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Spiriva RespiMat dans le sous-groupe de la population pédiatrique de moins de 1 an.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

a) Généralités

Le bromure de tiotropium est un ammonium quaternaire non chiral peu soluble dans l'eau. Il est présenté sous forme de solution à inhaler administrée par l'intermédiaire du dispositif d'inhalation RespiMat. Approximativement 40 % de la dose inhalée est déposée dans les poumons, l'organe cible, le reste étant déposé dans le tractus gastro-intestinal. Certaines des données pharmacocinétiques indiquées ci-dessous ont été obtenues avec des doses supérieures à la posologie thérapeutique recommandée.

b) Caractéristiques pharmacocinétiques générales de la substance active après l'administration de la spécialité

Absorption: après inhalation chez de jeunes volontaires sains, les données concernant l'excrétion urinaire suggèrent qu'approximativement 33 % de la dose inhalée atteint la circulation systémique. La biodisponibilité absolue des solutions orales de bromure de tiotropium est de 2 à 3%. La prise d'aliments n'est pas censée influencer l'absorption de cet ammonium quaternaire.

Les concentrations plasmatiques maximales de tiotropium ont été observées 5 à 7 minutes après l'inhalation.

À l'équilibre, les concentrations plasmatiques maximales de tiotropium chez les patients atteints de BPCO ont été de 10,5 pg/ml et ont diminué rapidement selon un modèle à compartiments multiples. Les concentrations plasmatiques minimales à l'équilibre ont été de 1,60 pg/ml. Une concentration plasmatique maximale de tiotropium à l'état d'équilibre de 5,15 pg/ml a été atteinte cinq minutes après l'administration de la même dose à des patients asthmatiques.

L'exposition systémique au tiotropium après inhalation par l'inhalateur RespiMat a été similaire à celle observée après inhalation de tiotropium par le dispositif HandiHaler.

Distribution: la liaison du bromure de tiotropium aux protéines plasmatiques est de 72 % et son volume de distribution est de 32 l/kg. On ne connaît pas les concentrations locales pulmonaires, mais le mode d'administration laisse penser qu'elles sont beaucoup plus élevées. Les études chez le rat ont montré que le tiotropium ne traverse pas la barrière hémato-encéphalique de façon significative.

Biotransformation: le métabolisme du bromure de tiotropium est faible. Chez de jeunes volontaires sains, l'excrétion urinaire de la substance non métabolisée atteint 74 % de la dose après une administration intraveineuse. L'ester du bromure de tiotropium est clivé, indépendamment d'un mécanisme enzymatique, en un dérivé alcool (N-méthylscopine) et un dérivé acide (acide dithiénylglycolique), inactifs sur les récepteurs muscariniques. Les études réalisées *in vitro* sur des microsomes hépatiques et des hépatocytes d'origine humaine montrent qu'une petite partie supplémentaire (< 20% de la dose administrée par voie intraveineuse) est métabolisée par une réaction d'oxydation dépendante du cytochrome P450 (CYP) puis par conjugaison avec le glutathion, donnant naissance à une série de métabolites de phase II.

Les études *in vitro* effectuées sur des microsomes hépatiques suggèrent une inhibition du métabolisme par les inhibiteurs du CYP 2D6 (et 3A4), la quinidine, le kétoconazole et le gestodène. Les iso-enzymes CYP 2D6 et 3A4 sont donc impliquées dans une voie métabolique responsable de l'élimination d'une partie limitée de la dose. Il n'a pas été mis en évidence d'effet inhibiteur, même avec des concentrations élevées, sur les iso-enzymes CYP 1A1, 1A2, 2B6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 ou 3A sur les microsomes hépatiques humains.

Élimination: la demi-vie effective du tiotropium est comprise entre 27 et 45 heures après inhalation par des volontaires sains et des patients atteints de BPCO. La demi-vie effective chez des patients asthmatiques a été de 34 heures. La clairance totale a été de 880 ml/min après une dose intraveineuse chez de jeunes volontaires sains. Le tiotropium administré par voie intraveineuse est essentiellement éliminé par voie urinaire sous forme inchangée (74%). Après inhalation de la solution par des patients atteints de BPCO à l'état d'équilibre, l'excrétion urinaire est de 18,6 % de la dose (0,93 µg), le reste étant principalement constitué de médicament non absorbé dans l'intestin puis éliminé par les fèces. Après inhalation de la solution par des volontaires sains, l'excrétion urinaire est de 20,1-29,4 % de la dose, le reste étant principalement constitué de médicament non absorbé dans l'intestin puis éliminé par les fèces. Chez des patients asthmatiques, 11,9 % (0,595 µg) de la dose ont été excrétés sous forme inchangée dans les urines pendant une période de 24 heures après l'administration à l'état d'équilibre. La clairance rénale du tiotropium est plus élevée que la clairance de la créatinine, reflétant une sécrétion urinaire.

Après l'inhalation quotidienne chronique par des patients atteints de BPCO, l'état d'équilibre pharmacocinétique a été atteint au 7ème jour sans accumulation par la suite.

Linéarité/non-linéarité: le tiotropium montre des propriétés pharmacocinétiques linéaires dans l'intervalle thérapeutique quelle que soit la formulation.

c) Caractéristiques pharmacocinétiques dans des populations particulières:

Sujet âgé: comme pour les médicaments excrétés majoritairement par voie rénale, la clairance rénale du tiotropium diminue avec l'âge (347 ml/min chez des patients atteints de BPCO de moins de 65 ans contre 275 ml/min chez des patients atteints de BPCO âgés de 65 ans ou plus). Cela n'a pas été associé à une augmentation des valeurs de l'AUC_{0-6,SS} ou de la C_{max,SS}. L'exposition au tiotropium n'a pas montré de différence en fonction de l'âge chez des patients asthmatiques.

Insuffisance rénale: après inhalation de la dose quotidienne de tiotropium à l'état d'équilibre chez des patients atteints de BPCO, une insuffisance rénale légère (CL_{CR} 50-80 ml/min) a entraîné des valeurs d'AUC_{0-6,SS} légèrement supérieures (de 1,8 à 30%) et des valeurs de C_{max,SS} similaires par rapport aux patients présentant une fonction rénale normale (CL_{CR} > 80 ml/min).

Chez les patients atteints de BPCO et présentant une insuffisance rénale modérée à sévère (CL_{CR} < 50 ml/min), l'administration intraveineuse d'une seule dose de tiotropium a entraîné le doublement de l'exposition totale (augmentation de 82% de l'AUC_{0-4h} et de 52% de la C_{max}) par rapport aux patients présentant une insuffisance rénale normale, ce qui a été confirmé par la mesure des concentrations plasmatiques après inhalation sous forme de poudre sèche. Chez les patients asthmatiques présentant une insuffisance rénale légère (CL_{CR} de 50 à 80 ml/min) le tiotropium inhalé n'a pas entraîné d'augmentation pertinente de l'exposition par rapport aux patients présentant une fonction rénale normale.

Insuffisance hépatique: il n'est pas attendu de modification significative de la pharmacocinétique du tiotropium en cas d'insuffisance hépatique, dans la mesure où le produit est essentiellement éliminé par voie rénale (74 % chez le jeune volontaire sain) et métabolisé par simple clivage non enzymatique des liaisons esters en produits pharmacologiquement inactifs.

Patients japonais atteints de BPCO : dans une comparaison croisée d'études, les concentrations plasmatiques maximales moyennes de tiotropium, 10 minutes après l'administration à l'état d'équilibre, étaient de 20% à 70% supérieures chez les patients japonais atteints de BPCO par rapport aux patients caucasiens après inhalation de tiotropium, mais aucun signal d'une mortalité supérieure ou d'un risque cardiaque augmenté n'a été détecté chez les patients japonais. Les données pharmacocinétiques disponibles pour les autres races ou origines ethniques sont insuffisantes.

Pédiatrie:

Asthme

Le pic et l'exposition totale au tiotropium (AUC et excrétion urinaire) sont comparables entre les patients asthmatiques âgés de 6 à 11 ans, ceux âgés de 12 à 17 ans et les patients âgés de 18 ans ou plus. Sur la base de l'excrétion urinaire, l'exposition totale au tiotropium des patients âgés de 1 à 5 ans était de 52 à 60% plus basse que chez les patients plus âgés. Quand elles ont été ajustées à la surface corporelle les données d'exposition totale ont été comparables dans toutes les tranches d'âge. Spiriva Respimat a été administré avec une chambre de retenue valvée munie d'un masque chez les patients âgés de 1 à 5 ans.

BPCO

Le programme dans la BPCO ne comprenait pas de patients pédiatriques (voir rubrique 4.2).

Mucoviscidose

Après une inhalation de 5 µg de tiotropium, la concentration plasmatique de tiotropium chez les patients âgés de 5 ans et plus atteints de mucoviscidose était de 10,1 pg/ml à l'état d'équilibre 5 minutes après l'administration et a diminué rapidement par la suite. La fraction de dose disponible chez les patients de moins de 5 ans atteints de mucoviscidose qui ont utilisé la chambre d'inhalation et le masque était d'environ 3 à 4 fois plus faible que celle observée chez les patients âgés de 5 ans et plus atteints de mucoviscidose. L'exposition au tiotropium était liée au poids corporel des patients de moins de 5 ans atteints de mucoviscidose.

d) Relation(s) entre paramètres pharmacocinétiques et paramètres pharmacodynamiques

Il n'y a pas de relation directe entre les paramètres pharmacocinétiques et la pharmacodynamie du produit.

5.3 Données de sécurité préclinique

De nombreux effets observés dans les études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, de toxicité en administration répétée et de toxicité des fonctions de reproduction peuvent s'expliquer par les propriétés anticholinergiques du bromure de tiotropium.

Chez l'animal, ont ainsi été observées une diminution de la consommation de nourriture, une réduction de la prise de poids, une sécheresse buccale et nasale, une réduction de la sécrétion de larmes et de salive, une mydriase et une augmentation du rythme cardiaque. D'autres effets notables ont été observés lors des études de toxicité en administration répétée : légère irritation du tractus respiratoire chez le rat et la souris, se manifestant par une rhinite et des altérations de l'épithélium de la cavité nasale et du larynx, et prostatite avec dépôts de substances de type protéinique et lithiases vésicales chez le rat.

Les mêmes modifications pharmacologiques directes et indirectes ont été observées dans les études de toxicité à doses répétées et dans la rhinite chez les jeunes rats exposés du 7^{ème} jour après la naissance jusqu'à leur maturité sexuelle. Aucune toxicité systémique et aucun effet toxicologique significatif sur les paramètres clés du développement de la trachée ou des organes clés n'ont été constatés.

Des effets délétères sur la gestation, le développement embryo-foetal, la parturition ou le développement post-natal n'ont été observés qu'à des doses toxiques pour les mères.

Le bromure de tiotropium n'a pas induit d'effets tératogènes chez le rat et le lapin. Dans une étude générale sur la reproduction et la fertilité des rats, aucun effet indésirable sur la fécondité ou le comportement pour l'accouplement n'a été observé chez les patients traités et leur descendance, quel que soit le dosage.

Les effets sur l'appareil respiratoire (irritation) et uro-génital (prostatite), ainsi que des effets délétères sur la reproduction ont été observés après administration locale ou systémique de doses cinq fois supérieures à la dose thérapeutique. Les études de génotoxicité et de carcinogénèse n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Chlorure de benzalkonium

Édétate disodique

Eau purifiée

Acide chlorhydrique à 3,6 % (pour l'ajustement du pH)

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

3 ans

Durée de conservation de la cartouche en cours d'utilisation: 3 mois.

Durée de conservation de l'inhalateur après insertion de la cartouche: 1 an.

Utilisation recommandée: 6 cartouches par inhalateur.

Note : le fonctionnement de l'inhalateur Respimat réutilisable a été démontré au cours de 540 pressions test (correspondant à 9 cartouches).

6.4 Précautions particulières de conservation

Ne pas congeler.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Type et matériel de conditionnement directement en contact avec le médicament

Solution en cartouche de polyéthylène/polypropylène comprenant un bouchon de polypropylène muni d'un joint d'étanchéité intégré en silicone. La cartouche est incluse dans un cylindre d'aluminium.

Chaque cartouche contient 4 mL de solution à inhaler.

Présentations et dispositifs fournis:

Boîte unique: 1 inhalateur Respimat réutilisable et 1 cartouche de 60 bouffées (30 doses médicamenteuses).

Boîte triple: 1 inhalateur Respimat réutilisable et 3 cartouches de 60 bouffées (30 doses médicamenteuses) chacune.

Boîte de recharge unique : 1 cartouche de 60 bouffées (30 doses médicamenteuses).

Boîte de recharge triple : 3 cartouches de 60 bouffées (30 doses médicamenteuses) chacune.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

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

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Strasse 173
55216 Ingelheim am Rhein
Allemagne

8. NUMÉRO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Belgique : BE316495
Luxembourg : 2008110041

- 0495586: 1 inhalateur Respimat réutilisable et 1 cartouche
- 0495605: 1 inhalateur Respimat réutilisable et 3 cartouches
- 0874039: 1 cartouche
- 0874042: 3 cartouches

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

Date de première autorisation: 21.04.2008
Date de dernier renouvellement: 24.07.2017

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE 12/2024.

1