ANSM - Mis à jour le : 04/12/2024

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

SPIOLTO RESPIMAT 2,5 microgrammes/ 2,5 microgrammes/ dose, solution à inhaler

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Tiotropium..... 2,5 microgrammes

(Sous forme de bromure de tiotropium monohydraté)

Olodatérol..... 2,5 microgrammes

(Sous forme de chlorhydrate d'olodatérol)

pour une bouffée délivrée à la sortie de l'embout buccal

La dose délivrée par bouffée correspond à la quantité de tiotropium et d'olodatérol délivrée à la sortie de l'embout buccal.

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. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

SPIOLTO RESPIMAT est indiqué en traitement bronchodilatateur continu destiné à soulager les symptômes des patients adultes présentant une bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO).

4.2. Posologie et mode d'administration

Posologie

Voie inhalée exclusivement.

La cartouche ne peut être insérée et utilisée qu'avec l'inhalateur RESPIMAT.

La dose journalière est de 2 bouffées successives (soit 2 pressions sur le bouton) administrées à l'aide de l'inhalateur RESPIMAT.

Adultes

La posologie recommandée est de 5 microgrammes de tiotropium et de 5 microgrammes d'olodatérol, soit 2 bouffées successives (soit 2 pressions sur le bouton) administrées à l'aide de l'inhalateur RESPIMAT, en 1 prise par jour à heure fixe dans la journée.

Ne pas dépasser la dose recommandée.

Sujets âgés

SPIOLTO RESPIMAT peut être utilisé chez les sujets âgés sans adaptation de la posologie.

Insuffisance hépatique et insuffisance rénale

SPIOLTO RESPIMAT contient du tiotropium qui est éliminé majoritairement par voie rénale et de l'olodatérol qui est métabolisé majoritairement par le foie.

Insuffisance hépatique

En cas d'insuffisance hépatique légère à modérée, SPIOLTO RESPIMAT peut être utilisé sans adaptation de la posologie.

Il n'existe pas de données concernant l'administration de SPIOLTO RESPIMAT chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère.

Insuffisance rénale

En cas d'insuffisance rénale, SPIOLTO RESPIMAT peut être utilisé sans adaptation de la posologie.

Voir les rubriques 4.4 et 5.2 pour ce qui concerne l'insuffisance rénale modérée à sévère (clairance de la créatinine ? 50 ml/min).

SPIOLTO RESPIMAT contient de l'olodatérol. Les données relatives à l'utilisation de l'olodatérol chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère sont limitées.

Population pédiatrique

Il n'y a pas de justification à l'utilisation de SPIOLTO RESPIMAT chez les enfants de moins de 18 ans dans l'indication de la BPCO.

Mode d'administration

Ce médicament est destiné à l'inhalation uniquement. La cartouche ne peut être insérée et utilisée qu'avec l'inhalateur RESPIMAT réutilisable. Le dispositif RESPIMAT est un inhalateur qui génère une pulvérisation pour inhalation. Ce dispositif est destiné à un seul patient et pour l'administration de plusieurs doses délivrées par une cartouche. L'inhalateur RESPIMAT réutilisable permet le remplacement des cartouches et peut être utilisé avec jusqu'à 6 cartouches.

Les patients doivent lire les instructions d'utilisation de l'inhalateur RESPIMAT réutilisable avant de commencer à utiliser SPIOLTO RESPIMAT.

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

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

Le patient utilisera cet inhalateur UNE SEULE FOIS PAR JOUR. A chaque utilisation, prendre 2 BOUFFEES (soit 2 pressions sur le bouton de libération de la dose).

- Si SPIOLTO RESPIMAT n'a pas été utilisé pendant plus de 7 jours, exercer une pression sur le bouton pour libérer une bouffée vers le sol.

- Si SPIOLTO RESPIMAT n'a pas été utilisé pendant plus de 21 jours, répéter les étapes 4 à 6 « Préparation pour l'utilisation » ci-dessous jusqu'à ce qu'un nuage apparaisse. Puis, répéter les étapes 4 à 6 trois fois supplémentaires.

Comment entretenir l'inhalateur RESPIMAT réutilisable

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

L’apparition d’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 linge humide.

Quand se procurer un nouvel inhalateur

Une fois que le patient a utilisé l’inhalateur avec 6 cartouches, il doit se procurer une nouvelle boîte de SPIOLTO 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

1. Retirer la base transparente

- Maintenir le capuchon fermé.
- Appuyer sur le cliquet de sécurité tout en retirant la base transparente avec l’autre main.

2. Insérer la cartouche

- 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.

3. Surveiller le nombre de cartouches utilisées et remettre la base transparente

- Cocher la case sur l’étiquette de l’inhalateur pour comptabiliser le nombre de cartouches utilisées.
- Remettre en place la base transparente jusqu’à entendre un déclic.

4. 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).

5. Ouvrir

- Ouvrir complètement le capuchon.

6. Presser

- Diriger l'inhalateur en direction du sol.

- Presser le bouton de libération de la dose.

- Fermer le capuchon.

- Répéter les étapes 4 à 6 jusqu'à ce qu'un nuage apparaisse.

- **A l'apparition du nuage**, répéter les étapes 4 à 6 trois fois supplémentaires.

L'inhalateur est maintenant prêt à être utilisé et 60 bouffées pourront être libérées (soit 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** complètement le capuchon.

PRESSER

- Expirer lentement et complètement en dehors du dispositif.

- Fermer les lèvres autour de l'embout buccal sans recouvrir les prises d'air. Diriger l'embout buccal de l'inhalateur vers le fond 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 possible sans être gêné.

- Bloquer la respiration pendant 10 secondes ou aussi longtemps que possible sans être gêné.

- Répéter **TOURNER, OUVRIR, PRESSER** sur le bouton pour délivrer la 2ème bouffée (2 bouffées successives au total).

- Fermer le capuchon jusqu'à la prochaine utilisation de l'inhalateur.

Quand remplacer la cartouche de SPIOLTO RESPIMAT

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

60 bouffées (60 pressions) restantes.

Moins de 10 bouffées (10 pressions) 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 aux substances actives ou à l’un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

Antécédent d’hypersensibilité (allergie) à l'atropine ou à ses dérivés, tels que par exemple l'ipratropium ou l'oxitropium.

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Asthme

SPIOLTO RESPIMAT ne doit pas être utilisé chez les patients asthmatiques. L’efficacité et la sécurité de SPIOLTO RESPIMAT n'ont pas été étudiées chez les patients asthmatiques.

Utilisation aigüe : non recommandée :

SPIOLTO RESPIMAT n’est pas indiqué en tant que médicament de "secours" pour le traitement des épisodes aigus de bronchospasme.

Bronchospasme paradoxal

Comme avec tout médicament administré par voie inhalée, l'inhalation de SPIOLTO RESPIMAT peut entraîner un bronchospasme paradoxal pouvant engager le pronostic vital. En cas de bronchospasme paradoxal, le traitement par SPIOLTO RESPIMAT doit être arrêté immédiatement et remplacé par un autre traitement.

Effets anticholinergiques liés au tiotropium en cas de glaucome à angle fermé, d’hypertrophie de la prostate ou de rétrécissement du col de la vessie

En raison de l’activité anticholinergique du tiotropium, SPIOLTO RESPIMAT 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.

Symptômes oculaires

Il conviendra d’avertir les patients du risque de déclenchement ou d’aggravation d'un glaucome à angle fermé, de douleur ou gêne oculaire, de vision trouble transitoire avec halo visuel coloré associé à une rougeur et un œdème cornéo-conjonctival, en cas de projection intraoculaire du produit. Si un ou plusieurs de ces symptômes oculaires apparaissent, les patients doivent interrompre l’utilisation du bromure de tiotropium et consulter immédiatement un médecin.

Caries dentaires

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

Patients présentant une insuffisance rénale

Les concentrations plasmatiques de tiotropium augmentent en cas d’altération de la fonction rénale ; par conséquent, chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée à sévère (clairance de la créatinine ≤ 50 ml/min), SPIOLTO RESPIMAT 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 présentant une insuffisance rénale sévère (voir rubrique 5.2).

Effets cardiovasculaires

Les essais cliniques ont exclu les patients ayant des antécédents d’infarctus du myocarde survenu dans l’année précédente, une arythmie cardiaque instable ou susceptible d’engager le pronostic vital, des antécédents d’hospitalisation pour insuffisance cardiaque au cours des 12 derniers mois ainsi que les patients présentant des épisodes de tachycardie paroxystique (> 100 battements par minute). L’expérience dans ces situations est donc limitée et la prudence est requise pour ce type de patients.

Comme les autres agonistes $?_2$-adrénergiques, l’olodatérol peut provoquer chez certains patients des effets cardiovasculaires cliniquement significatifs, se manifestant par des augmentations de la fréquence cardiaque, de la pression artérielle et/ou des symptômes cliniques. Dans ce cas, il peut être nécessaire d’interrompre le traitement. De plus, des

modifications de l’électrocardiogramme (ECG) telles qu’un aplatissement de l’onde T et un sous-décalage du segment ST ont été rapportées avec les agonistes ?-adrénergiques, mais la signification clinique de ces observations est inconnue.

Les agonistes $?_2$-adrénergiques de longue durée d’action doivent être administrés avec prudence chez les patients présentant des troubles cardiovasculaires, notamment une cardiopathie ischémique, une décompensation cardiaque sévère, une arythmie cardiaque, une cardiomyopathie obstructive hypertrophique, une hypertension et un anévrisme, chez les patients présentant des épisodes convulsifs ou une thyrotoxicose, ainsi que chez les patients présentant un allongement de QT connu ou suspecté (par exemple QT > 0,44 s) et chez les patients développant des réactions indésirables aux amines sympathomimétiques.

Hypokaliémie

Les agonistes $?_2$-adrénergiques peuvent induire chez certains patients une hypokaliémie significative, qui peut entraîner des effets indésirables cardiovasculaires. La diminution de la kaliémie est généralement transitoire et ne nécessite pas de supplémentation. Chez les patients présentant une BPCO sévère, l'hypokaliémie peut être potentialisée par l'hypoxie et par des traitements concomitants (voir rubrique 4.5), ce qui augmente le risque de survenue d'arythmies cardiaques.

Hyperglycémie

L'inhalation de doses élevées d'agonistes $?_2$-adrénergiques peut entraîner des augmentations de la glycémie.

Anesthésie

La prudence est recommandée si une intervention chirurgicale nécessitant l'utilisation d'anesthésiques à base d'hydrocarbures halogénés est prévue, en raison de l'augmentation du risque de survenue d'effets indésirables cardiaques des bronchodilatateurs bêta agonistes.

SPIOLTO RESPIMAT ne doit pas être utilisé en association avec d'autres médicaments contenant des agonistes $?_2$-adrénergiques de longue durée d'action.

Il convient d'informer les patients qui prenaient des agonistes $?_2$-adrénergiques de courte durée d’action en inhalation de manière régulière (par exemple quatre fois par jour) de ne plus les utiliser que "à la demande" pour le soulagement des symptômes respiratoires aigus.

La posologie de SPIOLTO RESPIMAT ne doit pas dépasser une prise par jour.

Hypersensibilité

Comme avec tout médicament, des réactions d'hypersensibilité immédiates (allergie) peuvent survenir après l'administration de SPIOLTO RESPIMAT.

Excipients

Le chlorure de benzalkonium peut provoquer une respiration sifflante et des difficultés respiratoires. Les patients asthmatiques ont un risque élevé de présenter ces événements indésirables.

4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Il n’a pas été effectué d’étude spécifique d’interaction *in vivo* entre SPIOLTO RESPIMAT et d’autres médicaments. 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), notamment les bronchodilatateurs sympathomimétiques de courte durée d’action et les corticostéroïdes inhalés.

Médicaments anticholinergiques

L’administration concomitante de bromure de tiotropium (une des substances de SPIOLTO RESPIMAT) avec d'autres médicaments à activité anticholinergique n'a pas été étudiée et n’est

par conséquent, pas recommandée.

Médicaments adrénergiques

L'administration concomitante d'autres médicaments adrénergiques (seuls ou dans le cadre d'un traitement en association) peut potentialiser les effets indésirables de SPIOLTO RESPIMAT.

Dérivés xanthiques, stéroïdes ou diurétiques

Un traitement concomitant par des dérivés xanthiques, des stéroïdes ou des diurétiques non épargneurs du potassium est susceptible de potentialiser les effets hypokaliémiants des agonistes adrénergiques (voir rubrique 4.4).

Bêta-bloquants

Les bêta-bloquants peuvent diminuer ou antagoniser l'effet de l'olodatérol. L'utilisation de bêta-bloquants cardiosélectifs pourra être envisagée mais avec prudence.

Inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO) et antidépresseurs tricycliques, médicaments qui prolongent l'intervalle QTc

Les inhibiteurs de la monoamine oxydase ou les antidépresseurs tricycliques, ou d'autres médicaments connus pour prolonger l'intervalle QTc, peuvent potentialiser l'action de SPIOLTO RESPIMAT sur le système cardio-vasculaire.

Interactions pharmacocinétiques

Il n'a pas été observé d'effet significatif sur l'exposition systémique à l'olodatérol dans les études d'interaction pharmacocinétique étudiant l'effet de l'administration concomitante de fluconazole, utilisé comme modèle d'inhibiteur du CYP 2C9.

L'administration concomitante du kétoconazole qui est un inhibiteur puissant de la P?gp et du CYP3A4, a augmenté l'exposition systémique à l'olodatérol d'environ 70%. Il n'y a pas lieu d'envisager une adaptation de la dose de SPIOLTO RESPIMAT.

Les études conduites *in vitro* n'ont pas mis en évidence d'effet inhibiteur de l'olodatérol sur les enzymes du CYP ni sur les transporteurs des médicaments aux concentrations plasmatiques atteintes en pratique clinique.

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Tiotropium

Les données disponibles sur l'utilisation du tiotropium chez la femme enceinte sont très limitées. Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets délétères directs ou indirects sur la reproduction à des doses cliniquement significatives (voir rubrique 5.3).

Olodatérol

Il n'existe pas de données cliniques concernant l'utilisation de l'olodatérol pendant la grossesse. Les données issues des études effectuées chez l'animal avec l'olodatérol ont mis en évidence des effets caractéristiques des agonistes ?-adrénergiques à des doses plusieurs fois supérieures aux doses thérapeutiques (voir rubrique 5.3).

Par précaution, il est préférable d'éviter l'utilisation de SPIOLTO RESPIMAT pendant la grossesse.

Comme les autres agonistes $?_2$-adrénergiques, l'olodatérol, une des substances de SPIOLTO RESPIMAT, peut inhiber le travail au moment de l'accouchement par effet relaxant sur le muscle lisse utérin.

Allaitement

Aucune donnée clinique n'est disponible concernant des femmes exposées au tiotropium et/ou à l'olodatérol pendant l'allaitement.

Dans les études animales menées avec le tiotropium et l'olodatérol, les substances et/ou leurs métabolites ont été détectés dans le lait de rates allaitantes, mais l'excrétion du tiotropium et/ou de l'olodatérol dans le lait maternel humain n'a pas été établie.

La décision d'interrompre/continuer l'allaitement ou bien le traitement par SPIOLTO RESPIMAT doit prendre en compte le bénéfice de l'allaitement pour l'enfant par rapport au bénéfice du traitement pour la femme.

Fertilité

Aucune donnée clinique sur la fertilité n'est disponible pour le tiotropium, l'olodatérol ou l'association des deux substances. Les études précliniques réalisées avec le tiotropium ou l'olodatérol séparément n'ont pas montré d'effets toxiques sur la fertilité (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.

Cependant, il convient d'avertir les patients que des sensations vertigineuses ou une vision trouble ont été rapportées lors de l'utilisation de SPIOLTO RESPIMAT et qu'ils doivent donc être prudents s'ils conduisent ou utilisent des machines. Si un patient présente de tels symptômes, il doit éviter de réaliser des tâches qui peuvent être dangereuses, comme conduire ou utiliser des machines.

4.8. Effets indésirables

a. Résumé du profil de sécurité

La plus grande partie des effets indésirables rapportés peut être attribuée aux propriétés anticholinergiques du bromure de tiotropium ou aux propriétés ?$_2$-adrénergiques de l'olodatérol, qui sont les substances actives de SPIOLTO RESPIMAT.

b. Tableau résumé des effets indésirables

Les fréquences des effets indésirables présentées ci-dessous sont basées sur l'incidence des effets indésirables (c'est-à-dire les événements imputables à SPIOLTO RESPIMAT) observés dans le groupe tiotropium 5 microgrammes/olodatérol 5 microgrammes (5646 patients), regroupés à partir de 8 études cliniques conduites en groupes parallèles contrôlées contre comparateur actif ou placebo, incluant des patients présentant une BPCO, dont les durées de traitement étaient comprises entre 4 et 52 semaines.

Les effets indésirables rapportés dans tous les essais cliniques avec SPIOLTO RESPIMAT sont présentés ci-dessous par classe de système organe.

Tous les effets indésirables rapportés antérieurement avec une des substances sont également inclus.

La fréquence est définie selon la classification conventionnelle :

Très fréquent (?1/10) ; fréquent (?1/100 à 1/10) ; peu fréquent (?1/1 000 à 1/100) ; rare (?1/10 000 à 1/1 000) ; très rare (1/10 000) ; non déterminé (fréquence de survenue ne pouvant être estimée sur la base des données disponibles).

Système classe d'organes	Effet indésirable	Fréquence
Infections et infestations	Rhinopharyngite	Non déterminé
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Déshydratation	Non déterminée

Système classe d'organes	Effet indésirable	Fréquence
Troubles du système nerveux	Sensations vertigineuses	Peu fréquent
	Insomnie	Rare
	Céphalées	Peu fréquent
Troubles oculaires	Vision trouble	Rare
	Glaucome	Non déterminée
	Augmentation de la pression intraoculaire	Non déterminée
Troubles cardiaques	Fibrillation atriale	Rare
	Tachycardie	Peu fréquent
	Palpitations	Rare
	Tachycardie supraventriculaire	Rare
Troubles vasculaires	Hypertension	Rare
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux	Toux	Peu fréquent
	Dysphonie	Peu fréquent
	Laryngite	Rare
	Pharyngite	Rare
	Epistaxis	Rare
	Bronchospasme	Rare
	Sinusite	Non déterminée
Troubles gastro-intestinaux	Sécheresse buccale	Peu fréquent
	Constipation	Rare
	Candidose oropharyngée	Rare
	Gingivite	Rare
	Nausées	Rare
	Occlusion intestinale Iléus paralytique	Non déterminée
	Dysphagie	Non déterminée
	Reflux gastro-œsophagien	Non déterminée
	Glossite	Non déterminée
	Stomatite	Rare
	Caries dentaires	Non déterminée

Système classe d'organes	Effet indésirable	Fréquence
Troubles cutanés et du tissu sous-cutané, trouble du système immunitaire	Hypersensibilité	Rare
	Angio-œdème	Rare
	Urticaire	Rare
	Prurit	Rare
	Réaction anaphylactique	Non déterminée
	Eruption cutanée	Rare
	Infection cutanée/ulcération cutanée	Non déterminée
	Sécheresse cutanée	Non déterminée
Troubles musculo-squelettiques et systémiques	Arthralgie	Rare
	Douleurs dorsales[1]	Rare
	Gonflement articulaire	Rare
Troubles rénaux et des voies urinaires	Rétention d'urine	Rare
	Infection urinaire	Rare
	Dysurie	Rare

[1] Effet indésirable rapporté avec l'association SPIOLTO RESPIMAT mais pas avec les substances actives prises séparément.

c. Description d'effets indésirables sélectionnés

SPIOLTO RESPIMAT associe les propriétés anticholinergiques du tiotropium et ß$_2$-adrénergiques de l'olodatérol.

Profil d'effets indésirables des anticholinergiques

Dans les études cliniques à long terme de 52 semaines utilisant SPIOLTO RESPIMAT, l'effet indésirable lié aux effets anticholinergiques le plus fréquemment observé était la sécheresse buccale avec environ 1,3% des patients traités par SPIOLTO RESPIMAT et respectivement 1,7% et 1% des patients dans les groupes tiotropium 5 microgrammes et olodatérol 5 microgrammes. La sécheresse buccale a entraîné l'arrêt du traitement chez 2 patients sur 4 968 (0,04%) traités par SPIOLTO RESPIMAT.

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

Profil d'effets indésirables des agonistes bêta-adrénergiques

L'olodatérol est un agoniste ?$_2$-adrénergique de longue durée d'action. De ce fait, la possibilité d'apparition d'autres effets indésirables liés à la classe des agonistes ?$_2$-adrénergiques non listés ci-dessus doit être prise en compte, par exemple, arythmie, ischémie myocardique, angor, hypotension, tremblement, nervosité, spasmes musculaires, fatigue, malaise, hypokaliémie, hyperglycémie et acidose métabolique.

d. 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 via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet : https://signalement.social-sante.gouv.fr

4.9. Surdosage

Les données concernant le surdosage avec SPIOLTO RESPIMAT sont limitées. SPIOLTO RESPIMAT a été étudié aux doses allant jusqu'à 5 microgrammes (tiotropium) /10 microgrammes (olodatérol) chez des patients présentant une BPCO et jusqu'à 10 microgrammes (tiotropium)/40 microgrammes (olodatérol) chez des sujets sains et aucun effet cliniquement significatif n'a été observé. Un surdosage pourrait entraîner une exagération des effets anti-muscariniques liés au tiotropium et/ou des effets des agonistes $?_2$ liés à l'olodatérol.

Symptômes

Surdosage lié aux effets anticholinergiques du tiotropium

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 les volontaires sains. De plus, aucun événement indésirable pertinent, en plus de la sécheresse de la bouche, de la gorge et de la muqueuse nasale, n'a été observé après 14 jours de tiotropium en solution à inhaler administré chez des volontaires sains à une dose allant jusqu'à 40 microgrammes, à l'exception d'une diminution importante du flux salivaire à partir du 7 ^{ème} jour.

Surdosage lié aux effets ß2-agonistes de l'olodatérol

Un surdosage en olodatérol peut entraîner une exacerbation des effets spécifiques des agonistes $?_{2?}$adrénergiques, tels que : ischémie myocardique, hypertension ou hypotension, tachycardie, arythmies, palpitations, sensations vertigineuses, nervosité, insomnies, anxiété, céphalées, tremblements, sécheresse buccale, spasmes musculaires, nausées, fatigue, malaise, hypokaliémie, hyperglycémie et acidose métabolique.

Conduite à tenir en cas de surdosage

Le traitement par SPIOLTO RESPIMAT doit être arrêté. Un traitement symptomatique et une surveillance sont indiqués. En cas de signes de gravité, les patients doivent être hospitalisés. L'utilisation de bêta-bloquants cardiosélectifs peut être envisagée, mais avec une extrême prudence car l'administration d'un bêta-bloquant peut favoriser le bronchospasme.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : médicaments pour les syndromes obstructifs des voies aériennes ; médicaments adrénergiques en association avec des médicaments anticholinergiques, code ATC : R03AL06.

Mécanisme d'action

SPIOLTO RESPIMAT

SPIOLTO RESPIMAT est une solution à inhaler contenant l'association fixe de tiotropium, un antagoniste spécifique des récepteurs muscariniques de longue durée d'action (LAMA) et d'olodatérol, un agoniste sélectif des récepteurs bêta$_2$-adrénergiques de longue durée d'action (LABA), délivrée par l'inhalateur Respimat.

Les deux substances actives exercent un effet bronchodilatateur additif lié à leurs deux modes d'action différents. Dans la mesure où les récepteurs muscariniques semblent plus nombreux dans les voies aériennes centrales, et que les récepteurs bêta$_2$-adrénergiques ont un niveau d'expression plus élevé dans les voies aériennes périphériques, l'association du tiotropium et de l'olodatérol devrait apporter une bronchodilatation optimale dans toutes les régions des poumons.

Tiotropium

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 M_1 à M_5. Dans les voies aériennes, le bromure de tiotropium se fixe de façon compétitive et réversible sur les récepteurs M_3 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. Le bromure de tiotropium est un anticholinergique de type ammonium quaternaire, et il exerce une action topique (bronchique) sélective lorsqu'il est administré par inhalation, offrant ainsi une marge thérapeutique acceptable avant l'apparition des effets anticholinergiques systémiques.

Olodatérol

L'olodatérol présente une affinité et une sélectivité élevées pour les récepteurs ?$_2$-adrénergiques humains.

Des études *in vitro* ont montré que l'olodatérol présente une activité agoniste plus élevée sur les récepteurs ?$_2$-adrénergiques que sur les récepteurs ?$_1$-adrénergiques (241 fois supérieure) ainsi que sur les récepteurs ?$_3$- adrénergiques (2 299 fois supérieure).

L'olodatérol, administré par voie inhalée, exerce un effet local par liaison et activation au niveau des récepteurs ?$_2$-adrénergiques.

L'activation de ces récepteurs au niveau des voies aériennes respiratoires entraîne une stimulation de l'adénylcyclase intracellulaire qui est une enzyme impliquée dans la synthèse du 3',5'?adénosine monophosphate cyclique (cAMP). Des taux élevés de cAMP entraînent une bronchodilatation par relaxation des muscles lisses des voies respiratoires.

Le profil des caractéristiques non-cliniques de l'olodatérol est celui d'un agoniste des récepteurs ?$_2$?adrénergiques sélectif de longue durée d'action (LABA) ayant un début d'action rapide et une durée d'action d'au moins 24 heures.

Les récepteurs ?-adrénergiques sont divisés en trois catégories : les récepteurs ?$_1$-adrénergiques, exprimés principalement au niveau du muscle cardiaque, les récepteurs ?$_2$-adrénergiques exprimés principalement au niveau des muscles lisses des voies respiratoires et les récepteurs ?$_3$?adrénergiques exprimés principalement au niveau du tissu adipeux. L'action des agonistes ?$_2$ entraîne un effet bronchodilatateur. Bien que le récepteur ?$_2$ soit le principal récepteur ?-adrénergique présent au niveau des muscles lisses des voies respiratoires, il est aussi présent à la surface de diverses autres cellules telles que les cellules épithéliales et endothéliales pulmonaires, ainsi qu'au niveau cardiaque. L'activité des récepteurs ?$_2$ cardiaques n'est pas connue avec précision mais du fait de leur présence, la possibilité que même des agonistes ?$_2$-adrénergiques hautement sélectifs puissent entraîner des effets cardiaques n'est pas exclue.

Effets sur l'électrophysiologie cardiaque

Tiotropium

Dans une étude spécifique sur l'intervalle QT et portant sur 53 volontaires sains, l'administration de tiotropium 18 microgrammes et 54 microgrammes (soit 3 fois la dose thérapeutique) pendant 12 jours n'a pas allongé significativement l'intervalle QT sur l'électrocardiogramme (ECG).

Olodatérol

L'effet de l'olodatérol sur l'intervalle QT/QTc de l'ECG a été étudié chez 24 hommes et femmes volontaires sains dans une étude en double aveugle randomisée, contrôlée contre placebo et contre comparateur actif (moxifloxacine). L'inhalation de doses uniques de 10, 20, 30 et 50 microgrammes d'olodatérol, a entraîné, sur la période de 20 minutes à 2 heures suivant l'administration, une augmentation dose-dépendante moyenne de l'espace QT par rapport à la valeur initiale de 1,6 ms (10 microgrammes d'olodatérol) à 6,5 ms (50 microgrammes d'olodatérol) comparativement au placebo. La limite supérieure des intervalles de confiance à 90 % bilatéraux de l'espace QT corrigé (QTc) était inférieure à 10 ms pour toutes les doses.

Les effets de 5 microgrammes et de 10 microgrammes d'olodatérol sur la fréquence et le rythme cardiaques ont été évalués par électrocardiogramme (ECG) continu sur 24 heures (Holter) dans un sous-groupe de 772 patients issus des essais de phase Ill de 48 semaines contrôlés contre placebo. Il n'a pas été observé d'influence de la dose ou du temps pour les modifications moyennes de la fréquence cardiaque ou pour la survenue d'extrasystoles. Il n'a pas été mis en évidence de différence significative sur la survenue d'extrasystoles entre l'état initial et la fin de l'administration de l'olodatérol 5 microgrammes, de l'olodatérol 10 microgrammes et du placebo.

SPIOLTO RESPIMAT

Deux études randomisées et en double aveugle de 52 semaines effectuées avec SPIOLTO RESPIMAT ont inclus un total de 5 162 patients présentant une bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO). Dans une analyse groupée, les proportions de patients présentant une variation de l'intervalle QTcF corrigé (correction de Fredericia) > 30 ms par rapport à la valeur initiale, dans les 40 minutes suivant l'administration de la dose aux jours 85, 169 et 365, ont été respectivement les suivants : 3,1 % ; 4,7 % et 3,6 % pour le groupe SPIOLTO RESPIMAT contre 4,1 % ; 4,4 % et 3,6 % pour le groupe olodatérol 5 microgrammes et 3,4 % ; 2,3 % et 4,6 % pour le groupe tiotropium 5 microgrammes.

Efficacité et sécurité clinique

Le programme de développement clinique de phase III de SPIOLTO RESPIMAT a inclus trois études randomisées et en double aveugle :

- deux études ayant un protocole identique, conduites en groupes parallèles pendant 52 semaines comparant SPIOLTO RESPIMAT au tiotropium 5 microgrammes et à l'olodatérol 5 microgrammes (1 029 patients ont reçu SPIOLTO RESPIMAT) [Études 1 et 2] ;

- une étude en plan croisé de 6 semaines comparant SPIOLTO RESPIMAT au tiotropium 5 microgrammes et à l'olodatérol 5 microgrammes et un placebo (139 patients ont reçu SPIOLTO RESPIMAT) [Étude 3].

Dans ces études, le tiotropium 5 microgrammes, l'olodatérol 5 microgrammes et le placebo, étaient administrés avec l'inhalateur Respimat.

Caractéristiques des patients

La majorité des 5 162 patients recrutés globalement dans les études de 52 semaines [Études 1 et 2] étaient des hommes (73 %), blancs (71 %) ou asiatiques (25 %), et la moyenne d'âge était de 64,0 ans. La moyenne du VEMS post-bronchodilatateur était de 1,37 litres (répartition selon la classification de GOLD: GOLD 2 [50 %], GOLD 3 [39 %], GOLD 4 [11 %]). L'effet moyen

observé sur le VEMS après administration du bêta2 agoniste par rapport à la valeur initiale était de 16,6% (+ 0,171 litres). Les médicaments à visée pulmonaire autorisés en traitement concomitant étaient les corticoïdes inhalés [47 %] et les xanthines [10 %].

L'étude de 6 semaines [Étude 3] a été menée en Europe et en Amérique du Nord. La majorité des 219 patients recrutés étaient des hommes (59 %) blancs (99 %). La moyenne d'âge était de 61,1 ans. La moyenne du VEMS post-bronchodilatateur était de 1,55 litres (répartition selon la classification de GOLD: GOLD 2 [64 %], GOLD 3 [34 %], GOLD 4 [2 %]). L'effet moyen observé après administration du bêta2 agoniste par rapport aux valeurs initiales était de 15,9 % (0,193 litre). Les médicaments à visée pulmonaire autorisés en traitement concomitant étaient les corticoïdes inhalés (41 %) et les xanthines (4 %).

Effets sur la fonction pulmonaire

Dans les études de 52 semaines ayant utilisé SPIOLTO RESPIMAT administré une fois par jour, le matin, l'amélioration de la fonction pulmonaire dans les 5 minutes suivant la première dose était nettement observée par rapport au tiotropium 5 microgrammes (augmentation moyenne du VEMS de 0,137 litres pour SPIOLTO RESPIMAT comparé à 0,058 litre pour le tiotropium 5 microgrammes [p 0,0001] et 0,125 litre pour l'olodatérol 5 microgrammes [p = 0,16]).

Dans les deux études, des améliorations significatives de l'ASC_{0-3h} du VEMS et du VEMS résiduel (pré-bronchodilatateur) mesurés à la 24ème semaine (critères d'évaluation principaux de l'étude) ont été observées dans les groupes traités par SPIOLTO RESPIMAT, comparativement au tiotropium 5 microgrammes et à l'olodatérol 5 microgrammes (Tableau 1).

Tableau 1 Différence de l'ASC_{0-3h} du VEMS et du VEMS résiduel (pré-bronchodilatateur) pour SPIOLTO RESPIMAT comparativement au tiotropium 5 microgrammes et l'olodatérol 5 microgrammes après 24 semaines (Études 1 et 2)

	ASC_{0-3h} du VEMS				VEMS résiduel			
	Étude 1		Étude 2		Étude 1		Étude 2	
	n	Moyenne	n	Moyenne	n	Moyenne	n	Moyen
SPIOLTO RESPIMAT comparativement à :	522	--	502	--	521	--	497	--
Tiotropium 5 microgrammes	526	0,117 L	500	0,103 L	520	0,071 L	498	0,050 L
Olodatérol 5 microgrammes	525	0,123 L	507	0,132 L	519	0,082 L	503	0,088 L

Moyenne du VEMS initial à l'inclusion : Étude 1 = 1,16 L ; Étude 2 = 1,15 L

p ? 0,0001 pour toutes les comparaisons

n= nombre de patients

L'effet bronchodilatateur de SPIOLTO RESPIMAT était plus élevé chez les patients dont la réversibilité bronchique était plus élevée à l'inclusion comparativement à ceux ayant une réversibilité bronchique faible.

Les effets bronchodilatateurs supérieurs de SPIOLTO RESPIMAT par rapport au tiotropium 5 microgrammes et à l'olodatérol 5 microgrammes ont été maintenus pendant toute la période d'étude de 52 semaines. Une amélioration du débit expiratoire de pointe (DEP) mesuré quotidiennement par les patients a été observée dans le groupe traité par SPIOLTO RESPIMAT comparativement au tiotropium 5 microgrammes et à l'olodatérol 5 microgrammes.

Dans l'étude de 6 semaines, l'effet sur le VEMS observé dans le groupe traité par SPIOLTO RESPIMAT était significativement supérieur à celui observé avec tiotropium 5 microgrammes, olodatérol 5 microgrammes et placebo (p 0,0001) et ceci sur l'ensemble de la période des 24 heures séparant deux administrations (Tableau 2).

Tableau 2 Différence moyenne du VEMS (litre) à 3 h, 12 h et 24 h et différence du VEMS résiduel (litre) pour SPIOLTO RESPIMAT par rapport au tiotropium 5 microgrammes, à l'olodatérol 5 microgrammes et au placebo après 6 semaines (Étude 3)

	n	3 h moyenne	n	12 h moyenne	24 h moyenne [1]	Fin de dose
SPIOLTO RESPIMAT comparativement à :	138	--	138	--	--	--
Tiotropium 5 microgrammes	137	0,109	135	0,119	0,110	0,079
Olodatérol 5 microgrammes	138	0,109	136	0,126	0,115	0,092
Placebo	135	0,325	132	0,319	0,280	0,207

Moyenne du VEMS initial à l'inclusion: 1,30 L

[1] Critère d'évaluation principal de l'étude

p 0,0001 pour toutes les comparaisons

n= nombre de patients

Dyspnée

Après 24 semaines (essais 1 et 2), le score de l'index de mesure de la dyspnée (Transition Dyspnea Index (TDI)) était de 1,98 unités pour SPIOLTO RESPIMAT, avec une amélioration significative par rapport au tiotropium 5 microgrammes (différence moyenne : 0,36 ; p = 0,008) et l'olodatérol 5 microgrammes (différence moyenne : 0,42 ; p = 0,002).

Un plus grand nombre de patients traités par SPIOLTO RESPIMAT avait une amélioration du score TDI supérieure à la différence minimale cliniquement significative (DMCS = 1 unité) par rapport au tiotropium 5 microgrammes (54,9 % vs 50,6 % ; p = 0,0546) et l'olodatérol 5 microgrammes (54,9 % vs 48,2 % ; p = 0,0026).

Utilisation du médicament de secours :

Les patients traités par SPIOLTO RESPIMAT ont utilisé moins de salbutamol en traitement de secours pendant la journée et la nuit comparativement aux patients traités par le tiotropium 5 microgrammes et l'olodatérol 5 microgrammes. L'utilisation moyenne diurne du médicament de secours dans le groupe traité par SPIOLTO RESPIMAT était de 0,76 fois par jour contre 0,97 fois par jour dans le groupe traité par tiotropium 5 microgrammes et 0,87 fois par jour dans le groupe olodatérol 5 microgrammes; p 0,0001. L'utilisation moyenne nocturne du médicament de secours était de 1,24 fois par jour dans le groupe SPIOLTO RESPIMAT contre 1,69 fois dans le groupe tiotropium 5 microgrammes et 1,52 fois par jour dans le groupe olodatérol 5 microgrammes; p 0,0001 (essais 1 et 2).

Évaluation globale par les patients

Les patients traités par SPIOLTO RESPIMAT ont, d'après l'échelle de notation globale par les patients, perçu une amélioration plus importante de leur fonction respiratoire que les patients sous tiotropium 5 microgrammes et olodatérol 5 microgrammes (essais 1 et 2).

Exacerbations

Il a été précédemment démontré que le tiotropium 5 microgrammes entraînait une réduction statistiquement significative du risque d'exacerbations de BPCO par rapport au placebo. Les exacerbations de BPCO ont été ajoutées parmi les critères d'évaluation au cours des études pivots de 52 semaines (Études 1 et 2). Sur l'ensemble des données groupées, la proportion de patients présentant au moins une exacerbation de BPCO modérée ou sévère a été de 27,7 %

avec SPIOLTO RESPIMAT et de 28,8 % avec le tiotropium 5 microgrammes (p = 0,39). Ces études n'ont pas été conçues de manière spécifique pour évaluer les effets des traitements sur les exacerbations de BPCO.

Durant un essai clinique conduit sur un an, randomisé, en double aveugle, en groupes parallèles contrôlés contre un produit actif (essai 9), la survenue d'exacerbation de BPCO chez des patients traités par SPIOLTO RESPIMAT a été comparée à un groupe de patients traités par 5 microgrammes de tiotropium. A l'exception des anticholinergiques, des bêta-agonistes de longue durée d'action et leurs associations fixes, tous les médicaments à visées respiratoire, tels que les agonistes-bêta d'action rapide, les corticostéroïdes inhalés et les xanthines, étaient autorisés en traitement concomitant. Le critère principal d'évaluation était le taux annuel d'exacerbations de BPCO modérées à sévères (3939 patients ont reçu du SPIOLTO RESPIMAT et 3941 ont reçu du tiotropium 5 microgrammes).

La majorité des patients étaient de sexe masculin (71,4%) et caucasien (79,3%). L'âge moyen était 66,4 ans, la valeur moyenne du VEMS après la prise d'un bronchodilatateur était de 1,187 L (SD 0,381) et 29,4% des patients avaient un antécédent de maladie cardiovasculaire cliniquement important.

Les exacerbations de BPCO modérées à sévères étaient définies comme « une association d'événements/ symptômes au niveau des voies respiratoires inférieures (nouvellement apparue ou s'aggravant) liés à une BPCO sous-jacente, durant trois jours ou plus et nécessitant une prescription d'antibiotiques et/ ou de corticostéroïdes systémiques et/ ou une hospitalisation ».

Un traitement par SPIOLTO RESPIMAT entraine une réduction de 7% du taux annuel d'exacerbation de BPCO modérée à sévère comparativement à 5 microgrammes de tiotropium (rapport de taux (RR) 0,93, 99%, Intervalle de confiance (IC), 0,85-1,02, p = 0.0498). L'étude n'a pas atteint le seuil de signification statistique prédéfini p0,01.

Qualité de vie liée à l'état de santé

La diminution du score total évalué avec le questionnaire de St George (St George's Respiratory Questionnaire) (SGRQ) montre une amélioration de la qualité de vie liée à l'état de santé avec SPIOLTO RESPIMAT. Après 24 semaines (essais 1 et 2), la différence observée sur le score total du questionnaire SGRQ entre le groupe traité par SPIOLTO RESPIMAT et le groupe recevant du tiotropium 5 microgrammes et de l'olodatérol 5 microgrammes était statistiquement significative (tableau 3). Des améliorations ont été observées pour chaque domaine du SGRQ. Un plus grand nombre de patients traités par SPIOLTO RESPIMAT avait une amélioration du score total du questionnaire SGRQ supérieure à la différence minimale cliniquement significative (DMCS = 4 unités) comparativement aux patients traités par tiotropium 5 microgrammes (57,5 % contre 48,7 %, p = 0,0001) et olodatérol 5 microgrammes (57,5 % contre 44,8 %, p 0,0001).

Tableau 3 : Score total du questionnaire SGRQ après 24 semaines de traitement (essais 1 et 2)

		n	**Moyenne du traitement (différence par rapport à la valeur initiale)**	**Différence par rapport à SPIOLTO RESPIMAT** **Moyenne (valeur de p)**
Score total	**Valeur initiale**		43,5	
	SPIOLTO RESPIMAT	979	36,7 (-6,8)	

Tiotropium 5 microgrammes	954	37,9 (-5,6)	-1,23 (p = 0,025)
Olodatérol 5 microgrammes	954	38,4 (-5,1)	-1,69 (p = 0,002)

n= nombre de patients

Dans deux études supplémentaires de 12 semaines, contrôlées contre placebo (essais 7 et 8), le score total SGRQ à 12 semaines a été ajouté en tant que critère d'évaluation principale de la qualité de vie liée à l'état de santé.

Dans les études de 12 semaines, une amélioration de la moyenne du score total SGRQ à 12 semaines (critère d'évaluation principal) de - 4,9 (95% CI : - 6,9, -2,9 ; p 0,0001) et de - 4,6 (95% CI : - 6,5, -2,6 ; p 0,0001) était observé avec SPIOLTO RESPIMAT comparé au placebo. Dans une analyse groupée des études sur 12 semaines, la proportion de patients ayant une diminution cliniquement significative du score total SGRQ à 12 semaines (défini comme une diminution d'au moins 4 unités par rapport à la valeur initiale) a été supérieur dans le groupe de patients traités par SPIOLTO RESPIMAT (52% [206/393]) comparativement au tiotropium 5 microgrammes (41% [159/384]; odds ratio : 1,56 (95% CI : 1,17, 2,07), p = 0,0022) et au placebo (32% [118/370] ; odds ratio : 2,35 (95% CI : 1,75, 3,16), p 0,0001).

Capacité inspiratoire, gêne respiratoire et endurance à l'effort

Les effets de SPIOLTO RESPIMAT sur la capacité inspiratoire, la gêne respiratoire et l'endurance à l'effort limitée par les symptômes ont été explorés au cours de trois études randomisées et en double aveugle chez des patients atteints de BPCO :

- deux études en plan croisé de 6 semaines ayant un protocole identique et comparant SPIOLTO RESPIMAT au tiotropium 5 microgrammes, à l'olodatérol 5 microgrammes et à un placebo au cours d'une épreuve sur bicyclette à vitesse constante (450 patients ont reçu SPIOLTO RESPIMAT) [Étude 4 et 5] ;

- une étude en groupes parallèles de 12 semaines comparant SPIOLTO RESPIMAT à un placebo au cours d'une épreuve sur bicyclette à vitesse constante (139 patients ont reçu SPIOLTO RESPIMAT) et une épreuve de marche à vitesse constante (dans un sous-groupe de patients) [Étude 6].

Une amélioration significative de la capacité inspiratoire au repos mesurée deux heures après l'administration était observée après 6 semaines dans les groupes traités avec SPIOLTO RESPIMAT comparativement au tiotropium 5 microgrammes (Étude 4 : 0,114 litre ; p 0,0001 ; Étude 5 : 0,088 litre ; p = 0,0005), à l'olodatérol 5 microgrammes (Étude 4 : 0,119 litre ; p 0,0001 ; Étude 5 : 0,080 litre; p = 0,0015) et au placebo (Étude 4 : 0,244 litre; p 0,0001 ; Étude 5 : 0,265 litre; p 0,0001).

Dans les études 4 et 5, une amélioration significative de l'endurance au cours d'une épreuve sur bicyclette à vitesse constante était observée avec SPIOLTO RESPIMAT comparativement au placebo après 6 semaines (Étude 4 : moyenne géométrique de l'endurance : 454 secondes avec SPIOLTO RESPIMAT comparativement à 375 secondes avec le placebo [soit une amélioration de 20,9 % ; p 0,0001] ; Étude 5 : moyenne géométrique de l'endurance : 466 secondes avec SPIOLTO RESPIMAT comparativement à 411 secondes avec le placebo [soit une amélioration de 13,4 % ; p 0,0001]).

Dans l’étude 6, une amélioration significative de l’endurance au cours d’une épreuve sur bicyclette à vitesse constante a été observée avec SPIOLTO RESPIMAT comparativement au placebo après 12 semaines (moyenne géométrique de l’endurance : 528 secondes avec SPIOLTO RESPIMAT contre 464 secondes avec le placebo (amélioration de 13,8 % ; p = 0,021)).

Population pédiatrique

L'Agence européenne des médicaments a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec SPIOLTO RESPIMAT dans la bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) dans tous les sous-groupes de la population pédiatrique conformément à la dérogation par classe (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

a. Introduction générale

Lorsque le tiotropium et l’olodatérol ont été administrés en association par voie inhalée, les paramètres pharmacocinétiques de chacune des substances ont été similaires à ceux observés lorsque chacune des substances actives a été administrée séparément.

La cinétique du tiotropium et de l’olodatérol est linéaire dans l’intervalle thérapeutique. Après administrations répétées en une prise par jour par voie inhalée, l’état d’équilibre du tiotropium a été atteint le 7ème jour. Pour l’olodatérol administré en prises uniques quotidiennes, l’état d’équilibre a été atteint après 8 jours avec un facteur d’accumulation par rapport à une administration unique allant jusqu’à 1,8.

b. Caractéristiques générales des substances actives après administration du médicament.

Absorption

Tiotropium : les données concernant l’excrétion urinaire chez de jeunes volontaires sains suggèrent qu’environ 33 % de la dose inhalée par l’inhalateur RESPIMAT atteignent la circulation systémique. La biodisponibilité absolue de la solution administrée par voie orale a été de 2 à 3 %. Les concentrations plasmatiques maximales du tiotropium ont été observées à 5-7 minutes après inhalation du médicament avec RESPIMAT.

Olodatérol : chez les volontaires sains, la biodisponibilité absolue de l'olodatérol après inhalation est estimée à environ 30 %, contre moins de 1 % après administration en solution par voie orale. Les concentrations plasmatiques maximales d'olodatérol sont généralement atteintes en 10 à 20 minutes après inhalation du médicament avec RESPIMAT.

Distribution

La liaison du *tiotropium* avec les protéines plasmatiques est d’environ 72% et le volume de distribution est de 32 L/kg. Les études chez le rat ont montré que le bromure de tiotropium ne traverse pas la barrière hémato-encéphalique de façon significative.

La liaison de *l’olodatérol* avec les protéines plasmatiques est d’environ 60% et le volume de distribution est de 1110 litres. L'olodatérol est un substrat des transporteurs P-gp, OAT1, OAT3 et OCT1. L'olodatérol n'est pas un substrat des transporteurs BCRP, MRP, OATP2, OATP8, OATP-B, OCT2 et OCT3.

Biotransformation

Tiotropium : le métabolisme du bromure de tiotropium est faible comme le montre le taux d’excrétion dans l’urine de plus de 74 % sous forme inchangée après une dose 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), qui ne se lient pas aux récepteurs muscariniques. Les études réalisées *in vitro* sur microsomes hépatiques et sur hépatocytes d'origine humaine montrent qu'une petite partie supplémentaire (20% de la dose administrée par voie intraveineuse) est métabolisée par oxydation dépendante du cytochrome P450 (CYP) 2D6 et 3A4 suivie d'une conjugaison avec le glutathion, donnant naissance à une série de métabolites secondaires.

L'*olodatérol* est métabolisé principalement par glucuronidation directe et par O-déméthylation au niveau du groupement méthoxy suivie d'une conjugaison. Parmi les six métabolites identifiés, seul le composé déméthylé non conjugué se lie aux récepteurs $?_2$. Toutefois, ce métabolite n'est pas détectable dans le plasma après inhalations répétées aux doses thérapeutiques préconisées ni avec des doses jusqu'à 4-fois supérieures. Les isoenzymes CYP2C9 et CYP2C8 du cytochrome P450 et, dans une moindre mesure, l'isoenzyme CYP3A4, sont impliquées dans la O-déméthylation de l'olodatérol, tandis que les isoformes UGT2B7, UGT1A1, 1A7 et 1A9 de l'uridine diphosphate glycosyl transférase sont impliquées dans la formation de glucuronides de l'olodatérol.

Élimination

Tiotropium : la clairance totale a été de 880 ml/mn chez des volontaires sains. Le tiotropium administré par voie intraveineuse est principalement excrété sous forme inchangée dans l'urine (74 %). Après inhalation répétée chez des patients présentant une BPCO jusqu'à l'état d'équilibre, l'excrétion urinaire a été de 18,6 % de la dose, le reste de celle-ci étant principalement constitué de médicament non absorbé dans l'intestin, éliminé par les fèces. La clairance rénale du tiotropium est supérieure au taux de filtration glomérulaire, ce qui indique une sécrétion active dans l'urine. La demi-vie efficace du tiotropium après inhalation par des patients présentant une BPCO est comprise entre 27 et 45 heures.

Olodatérol: chez les sujets sains, la clairance totale de l'olodatérol est de 872 mL/min et sa clairance rénale est de 173 mL/min. Après administration intraveineuse de l'olodatérol marqué au [C14], 38 % de la dose radioactive a été retrouvée dans l'urine et 53 % dans les selles. La quantité d'olodatérol sous forme inchangée retrouvée dans l'urine après administration intraveineuse était de 19 %. Après administration orale, seulement 9 % de la radioactivité (0,7 % d'olodatérol sous forme inchangée) a été retrouvée dans l'urine, la plus grande partie ayant été retrouvée dans les selles (84 %). Plus de 90 % de la dose ont été excrétés dans les 6 jours suivant l'administration par voie intraveineuse et dans les 5 jours suivant l'administration par voie orale. A l'état d'équilibre après inhalation chez les volontaires sains, 5 à 7 % de la dose d'olodatérol administrée ont été excrétés par voie urinaire sous forme inchangée. Les concentrations plasmatiques d'olodatérol après inhalation diminuent de façon multiphasique, avec une demi-vie terminale d'environ 45 heures.

c. Caractéristiques des patients

Tiotropium : comme attendu chez les sujets âgés avec les produits ayant une excrétion majoritairement rénale, une diminution de la clairance rénale du tiotropium de 347 ml/mn a été observée chez des patients âgés de 65 ans présentant une BPCO et de 275 ml/mn chez ceux âgés de ? 65 ans. Cette variation n'était pas associée à une augmentation de l'$ASC_{0?6h}$ ou des valeurs de la Cmax.

Olodatérol : une méta-analyse pharmacocinétique effectuée à partir des données de deux études cliniques contrôlées ayant inclus 405 patients présentant une BPCO et 296 patients présentant un asthme suggère au vu des effets observés sur l'exposition systémique à l'olodatérol qu'il n'y a pas lieu d'ajuster la posologie chez les sujets âgés, ni en fonction du sexe ou du poids.

Origine ethnique

Olodatérol : l’analyse des données de pharmacocinétique issues des études cliniques conduites avec l’olodatérol a révélé une tendance à une exposition systémique plus élevée chez les sujets japonais et originaires d'autres pays asiatiques comparativement aux sujets caucasiens.

Il n'a pas été identifié de problème de sécurité d'emploi dans les études cliniques incluant des sujets caucasiens et asiatiques traités sur une durée allant jusqu'à un an avec olodatérol RESPIMAT à des doses jusqu'à deux fois la dose thérapeutique préconisée.

Insuffisance rénale

Tiotropium : l’administration répétée de tiotropium par inhalation une fois par jour jusqu’à l’état d’équilibre chez des patients atteints de BPCO présentant une insuffisance rénale légère (clairance de la créatinine [ClCr] 50 à 80 ml/mn) a entraîné une légère augmentation de l’$ASC_{0?6h}$ (entre 1,8 et 30 % d’augmentation) et une valeur similaire de la Cmax par rapport aux patients présentant une fonction rénale normale (clairance de la créatinine > 80 ml/mn). Chez les sujets présentant une insuffisance rénale modérée à sévère (clairance de la créatinine 50 ml/mn), l’administration intraveineuse de tiotropium a entraîné une exposition totale deux fois supérieure (augmentation de 82 % de l’ASC_{0-4h} et de 52 % de la Cmax) comparativement à des sujets dont la fonction rénale était normale. Ces résultats ont également été observés après inhalation de la spécialité en poudre sèche.

Olodatérol : Il n'a pas été observé d'augmentation cliniquement significative de l'exposition systémique chez les patients insuffisants rénaux.

Insuffisance hépatique

Tiotropium : il n’est pas attendu de modification significative de la pharmacocinétique du bromure de 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.

Olodatérol : il n'a pas été observé de différence d’élimination de l’olodatérol ni de sa liaison aux protéines plasmatiques chez les sujets présentant une insuffisance hépatique légère ou modérée comparativement aux sujets témoins sans insuffisance hépatique. Il n'y a pas d'étude chez des sujets présentant une insuffisance hépatique sévère.

5.3. Données de sécurité préclinique

Tiotropium + olodatérol

Au cours des études non-cliniques avec l’association tiotropium et olodatérol, des effets ont été observés seulement avec des expositions considérées comme suffisamment supérieures à l’exposition maximale chez l’homme, conduisant à une faible pertinence clinique.

Tiotropium

Les études de génotoxicité et cancérogénicité n’ont révélé aucun risque particulier pour l’Homme.

Des effets toxiques sur la gestation, le développement embryofœtal, la mise bas et le développement postnatal n’ont pu être mis en évidence qu’à des doses toxiques pour la mère. Le bromure de tiotropium n’est pas tératogène chez le rat ou chez le lapin. Des modifications au niveau du système respiratoire (irritation) et du système urogénital (prostatite) ainsi qu’une reprotoxicité ont été observées à des expositions après administration locale ou systémique plus de cinq fois supérieures à l’exposition thérapeutique.

Olodatérol

Les études de génotoxicité et de cancérogénicité n'ont révélé aucun risque particulier pour l'homme. Il a été observé une augmentation de l'incidence des léïomyomes mésovariens chez le rat et une augmentation des léïomyomes utérins et des léiomyosarcomes chez la souris. Ces observations sont considérées comme étant liées à un effet de classe observé chez les rongeurs après exposition à long terme à des doses élevées d'agonistes $?_2$. A ce jour, les agonistes $?_2$

n'ont pas été associés à la survenue de cancers chez l'homme.

Chez le rat, aucun effet tératogène n'est survenu après inhalation de doses atteignant 1 054 microgrammes/kg/jour (correspondant à une exposition > 2600 fois l'exposition humaine ($ASC_{0?24h}$) à la dose de 5 microgrammes). Chez des lapines NZW gravides, la dose de 2 489 microgrammes/kg/jour administrée par inhalation de l'olodatérol (correspondant à une exposition > 7130 fois l'exposition humaine à la dose de 5 microgrammes en terme d'ASC_{0-24h}) a entraîné une toxicité fœtale caractéristique de la stimulation du récepteur ?-adrénergique notamment ossification incomplète, os courts/courbés, ouverture incomplète des yeux, fente palatine, anomalies cardio-vasculaires. Aucun effet significatif n'est survenu à une dose de 974 microgrammes/kg/jour après inhalation (environ 1 353 fois la dose de 5 microgrammes en terme d'ASC_{0-24h}).

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Chlorure de benzalkonium

Édétate disodique

Eau purifiée

Acide chlorhydrique 1M (pour l'ajustement du pH)

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

3 ans.

Cartouche après insertion de la cartouche dans l'inhalateur : 3 mois.

Inhalateur après insertion de la première cartouche dans l'inhalateur : 1 an.

Limite d'utilisation recommandée : 6 cartouches par inhalateur.

Note : le fonctionnement de l'inhalateur RESPIMAT réutilisable a été vérifié au cours de 540 pressions (540 bouffées) 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 produit

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 :

Boîte contenant 1 inhalateur RESPIMAT réutilisable et 1 cartouche délivrant 60 bouffées (60 pressions) (soit 30 jours de traitement).

Boîte contenant 1 inhalateur RESPIMAT réutilisable et 3 cartouches délivrant chacune 60 bouffées (60 pressions) (soit 30 jours de traitement).

Boîte de recharge unique : 1 cartouche délivrant 60 bouffées (60 pressions) (soit 30 jours de traitement).

Boite de recharges triple : 3 cartouches délivrant chacune 60 bouffées (60 pressions) (soit 30 jours de traitement).

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6. Précautions particulières d'élimination et de 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 MARCHE

BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH

BINGER STRASSE 173

55216 INGELHEIM AM RHEIN

ALLEMAGNE

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

- 34009 301 685 3 0 : 1 cartouche (PE/Polypropylène) de 60 bouffées avec 1 inhalateur réutilisable.
- 34009 301 685 4 7 : 1 cartouche (PE/Polypropylène) de 60 bouffées.
- 34009 301 689 7 4 : 3 cartouches (PE/Polypropylène) de 60 bouffées chacune avec 1 inhalateur réutilisable.
- 34009 301 689 9 8 : 3 cartouches (PE/Polypropylène) de 60 bouffées chacune.

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

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I.