ANSM - Mis à jour le : 24/03/2023

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

SPIRIVA 18 microgrammes, poudre pour inhalation en gélule

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Tiotropium..... 18 microgrammes

Sous forme de bromure de tiotropium monohydraté..... 22,5 microgrammes

Pour une gélule

La dose délivrée à l'embout buccal du dispositif HandiHaler, est de 10 microgrammes de tiotropium.

Excipient à effet notoire :

Chaque gélule contient 5,5 milligrammes de lactose (sous forme monohydratée).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Poudre pour inhalation en gélule.

Gélules vert clair contenant la poudre pour inhalation, avec l'impression du code TI 01 du produit et du logo de la firme sur les gélules.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

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

4.2. Posologie et mode d'administration

Voie inhalée exclusivement.

Posologie

La posologie recommandée de bromure de tiotropium est l'inhalation du contenu d'une gélule une fois par jour à heure fixe dans la journée (le contenu de la gélule est à inhaler à l'aide du dispositif HandiHaler).

La poudre de bromure de tiotropium contenue dans la gélule de SPIRIVA devra être inhalée uniquement à l'aide du dispositif HandiHaler.

Ne pas dépasser la dose recommandée.

Les gélules de SPIRIVA sont destinées à l'inhalation exclusivement. Ne pas avaler les gélules de SPIRIVA.

Populations particulières

Sujets âgés :

Le bromure de tiotropium peut être utilisé chez les sujets âgés sans adaptation de la posologie.

Insuffisance rénale :

Chez les patients atteints d'insuffisance rénale, le bromure de tiotropium peut être utilisé à la dose recommandée. En cas d'insuffisance rénale modérée à sévère (clairance de la créatinine ? 50 ml/min) voir rubriques 4.4 et 5.2.

Insuffisance hépatique :

Le bromure de tiotropium peut être utilisé à la dose recommandée chez les patients atteints d'insuffisance hépatique (voir rubrique 5.2).

Population pédiatrique :

BPCO : Il n'y a pas de justification à l'utilisation de SPIRIVA chez les enfants de moins de 18 ans dans cette indication.

Mucoviscidose : La sécurité et l'efficacité de SPIRIVA chez les enfants et les adolescents n'ont pas été établies dans cette indication. Aucune étude n'est disponible.

Mode d'administration

Le dispositif HandiHaler est un dispositif d'inhalation spécialement conçu pour permettre aux patients d'inhaler le médicament contenu dans les gélules de SPIRIVA.

Le dispositif HandiHaler ne doit pas être utilisé pour prendre un autre médicament. Ce dispositif est destiné à un seul patient pour un usage multiple.

Pour une administration correcte du médicament, le médecin ou un autre professionnel devra éduquer le patient au bon usage du dispositif.

Instructions pour la manipulation et l'utilisation :

Les patients doivent suivre les étapes ci-dessous pour utiliser le dispositif HandiHaler.

Suivez toujours scrupuleusement les instructions de votre médeci
Après la première utilisation, vous pouvez utiliser ce dispositif per
prendre SPIRIVA.

Le dispositif HandiHaler

1 Capuchon anti-poussière

2 Embout buccal

3 Base

4 Bouton-perforateur

5 Chambre centrale

1. Pour libérer le capuchon anti-poussière, appuyer complètemen
puis relâchez-le.

2. Relevez complètement le capuchon anti-poussière en le tirant
l'embout buccal en le tirant vers le haut.

3. Prenez une gélule de SPIRIVA du blister (juste avant l'utilisatio
Manipulation du blister ») et placez-la dans la chambre centrale (5
l'illustration. La façon dont la gélule est placée dans la chambre c

4. Refermez l'embout buccal jusqu'à ce que vous entendiez un cli
anti-poussière ouvert.

5. Tenez le dispositif HandiHaler vertical, l'embout buccal dirigé v
complètement le bouton-perforateur (vert) d'une seule pression, p
gélule et libère le médicament que vous inhalerez lorsque vous in

6. Expirez à fond.

Important : ne jamais expirer dans l'embout buccal.

7. Portez le HandiHaler à votre bouche et refermez fermement les
buccal. Maintenez la tête droite et inspirez lentement et profondé
suffisant pour que vous entendiez ou sentiez la gélule vibrer. Insp
complètement vos poumons, puis retenez votre respiration aussi
pouvez et ôtez le dispositif HandiHaler de votre bouche. Reprene
répétez une fois les étapes 6 et 7, ce qui videra totalement la gélu

8. Ouvrez à nouveau l'embout buccal. Faites tomber la gélule et je
buccal et le capuchon anti-poussière pour conserver votre dispos

Nettoyage du HandiHaler

Nettoyez votre HandiHaler une fois par mois. Ouvrez le capuchon anti-p
puis ouvrez la base en soulevant le bouton perforateur. Rincez complèt
chaude pour enlever toute poudre restante. Séchez soigneusement le H
l'excès d'eau sur une serviette en papier puis laissez sécher à l'air, en la
capuchon anti-poussière et la base ouverts.

Cette opération de séchage à l'air prend 24 heures. Nettoyez donc votre
après l'avoir utilisé pour qu'il soit prêt pour votre dose suivante. Si néces
externe de l'embout buccal avec un chiffon humide mais non mouillé.

Manipulation du blister

A. Séparez le blister prédécoupé de SPIRIVA en détachant selon la per

B. Relevez la feuille d'aluminium (juste avant l'utilisation) jusqu'à ce qu'u
complètement visible.

Si une seconde gélule est exposée à l'air par inadvertance, celle-ci doit

C. Sortez la gélule.

Les gélules de SPIRIVA ne contiennent qu'une petite quantité de poudre et ne sont donc que partiellement remplies.

4.3. Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1 ou à l'atropine ou ses dérivés, tels qu'ipratropium ou oxitropium.

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

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 secours de première intention pour le traitement de secours des épisodes aigus de bronchospasme.

Des réactions d'hypersensibilité immédiate peuvent apparaître après l'administration de bromure de tiotropium sous forme de poudre pour inhalation.

Compte tenu 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 (voir rubrique 4.8).

D'une façon générale, l'administration de médicaments par voie inhalée 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).

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 floue transitoire avec halo visuel coloré associé à une rougeur et un œdème cornéo-conjonctival, en cas de projection intraoculaire de la poudre. Si une combinaison quelconque de ces symptômes oculaires apparaît, les patients doivent interrompre immédiatement l'utilisation du bromure de tiotropium et consulter immédiatement un médecin.

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 gélule contient 5,5 mg de lactose monohydraté. Cette quantité ne provoque habituellement pas de problèmes chez les patients intolérants au lactose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp ou un syndrome de malabsorption du glucose ou du galactose (maladies héréditaires rares). Le lactose monohydraté est un excipient qui peut contenir des petites quantités de protéine de lait qui peuvent entraîner des réactions allergiques.

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

Il n'a pas été effectué d'étude spécifique d'interaction avec le bromure de tiotropium en poudre par voie inhalée ; néanmoins, il n'a pas été rapporté de preuve clinique d'interactions médicamenteuses lors de l'administration concomitante d'autres médicaments habituellement utilisés dans la bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) notamment : bronchodilatateurs sympathomimétiques, méthylxanthines, corticostéroïdes oraux et inhalés.

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 anticholinergiques 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 HandiHaler pendant la grossesse.

Allaitement

Il n'a pas été établi si le bromure de tiotropium était excrété dans le lait maternel. Malgré des études effectuées chez les rongeurs ayant démontré que le bromure de tiotropium était excrété dans le lait maternel uniquement en petites quantités, l'utilisation de SPIRIVA n'est pas recommandée au cours de l'allaitement. Le bromure de tiotropium est un composé à longue durée d'action. La décision de poursuivre ou d'interrompre l'allaitement ou le traitement par SPIRIVA doit être prise en tenant compte du bénéfice de l'allaitement chez l'enfant et du bénéfice du traitement par SPIRIVA chez la femme.

Fertilité

Aucune donnée clinique sur la fertilité n'est disponible avec le tiotropium. Une étude animale réalisée avec du tiotropium n'a pas montré d'effets indésirables 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. La survenue d'étourdissements, d'une vision trouble ou de céphalées peut retentir sur l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines.

4.8. Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Un grand nombre des effets indésirables rapportés peuvent être attribués aux propriétés anticholinergiques de SPIRIVA.

Tableau résumé des effets indésirables

Les fréquences des effets indésirables présentés ci-dessous sont basées sur les taux d'incidence brutes des effets indésirables observés dans les groupes de patients traités par tiotropium (9 647 patients) (c'est-à-dire les événements imputables au tiotropium), à partir du regroupement de 28 études cliniques contrôlées contre placebo dont les durées de traitement étaient comprises entre 4 semaines et 4 ans.

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 déterminée (fréquence ne pouvant être estimée sur la base des données cliniques disponibles).

Classe organe / Terme MedDRA	Fréquence
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Déshydratation	Non déterminée
Troubles du système nerveux	
Etourdissements	Peu fréquents
Céphalées	Peu fréquentes
Dysgueusie	Peu fréquente
Insomnie	Rare

Classe organe / Terme MedDRA	Fréquence
Troubles oculaires	
Vision trouble	Peu fréquente
Glaucome	Rare
Augmentation de la pression intraoculaire	Rare
Troubles cardiaques	
Fibrillation auriculaire	Peu fréquente
Tachycardie supraventriculaire	Rare
Tachycardie	Rare
Palpitations	Rares
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux	Peu fréquente
Pharyngite	Peu fréquente
Dysphonie	Peu fréquente
Toux	Rare
Bronchospasme	Rare
Epistaxis	Rare
Laryngite	Rare
Sinusite	
Troubles gastro-intestinaux	
Sécheresse buccale	Fréquente
Reflux gastro-oesophagien	Peu fréquent
Constipation	Peu fréquente
Candidose oropharyngée	Peu fréquente
Occlusion intestinale, y compris iléus paralytique	Rare
Gingivite	Rare
Glossite	Rare
Dysphagie	Rare
Stomatite	Rare
Nausée	Rare
Caries dentaires	Non déterminées
Troubles de la peau et du tissu sous-cutané, troubles du système immunitaire	

Classe organe / Terme MedDRA	Fréquence
Eruption cutanée	Peu fréquente
Urticaire	Rare
Prurit	Rare
Hypersensibilité (y compris réactions d'hypersensibilité immédiate)	Rare
Œdème de Quincke	Rare
Réaction anaphylactique	Non déterminée
Infection cutanée, ulcération cutanée	Non déterminées
Peau sèche	Non déterminée
Troubles musculosquelettiques et systémiques	
Articulations enflées	Non déterminé
Affections du rein et des voies urinaires	
Dysurie	Peu fréquente
Rétention d'urine	Peu fréquente
Infection urinaire	Rare

Description de certains effets indésirables :

Dans les essais cliniques contrôlés, les effets indésirables les plus fréquemment observés ont été des effets indésirables de type anticholinergique tels que la sécheresse buccale survenue chez environ 4% des patients.

Dans 28 essais cliniques, la sécheresse buccale a été à l'origine de 18 arrêts de traitement parmi les 9 647 patients traités par le tiotropium (soit 0,2% des patients traités).

Les effets indésirables graves attribués aux effets anticholinergiques incluent : glaucome, constipation et occlusion intestinale incluant iléus paralytique, ainsi que rétention urinaire.

Autres populations particulières :

L'incidence 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

L'administration de doses élevées de bromure de tiotropium peut déclencher l'apparition de signes et symptômes de type anticholinergique.

Cependant, l'inhalation d'une dose unique allant jusqu'à 340 microgrammes de bromure de tiotropium n'a été suivie d'aucun effet indésirable de type anticholinergique systémique chez des volontaires sains. En outre, aucun effet indésirable significatif, hormis la sécheresse buccale, n'a

été observé après 7 jours d'administration de doses de bromure de tiotropium allant jusqu'à 170 microgrammes chez des volontaires sains. Aucun effet indésirable significatif n'a par ailleurs été observé lors d'une étude de 4 semaines réalisée chez des patients atteints de BPCO, recevant des doses journalières maximales de 43 microgrammes de bromure de tiotropium.

En cas d'ingestion accidentelle de gélules de bromure de tiotropium, l'intoxication aiguë est peu probable compte tenu de la faible biodisponibilité orale.

5. PROPRIETES 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 des récepteurs muscariniques de longue durée d'action, souvent désigné en pratique clinique sous le terme "anticholinergique". En se fixant aux récepteurs muscariniques des muscles lisses des bronches, le bromure de tiotropium inhibe les effets cholinergiques (bronchoconstriction) de l'acétylcholine, libérée à partir des terminaisons nerveuses parasympathiques. Il possède une affinité similaire pour les sous-types de récepteurs muscariniques M_1 à M_5. Dans les voies aériennes, le bromure de tiotropium inhibe de façon réversible et compétitive les récepteurs M_3, ce qui se traduit par une relaxation du muscle lisse bronchique. L'effet est dose-dépendant et persiste plus de 24 heures. La longue durée d'action est probablement due à la dissociation très lente des récepteurs M_3, la demi-vie de dissociation étant significativement plus longue que celle observée avec l'ipratropium.

Anticholinergique N-quaternaire, le bromure de tiotropium exerce un effet sélectif direct au niveau des bronches lorsqu'il est administré par inhalation ; et offre ainsi une marge thérapeutique acceptable avant l'apparition d'effets anticholinergiques systémiques.

Effets pharmacodynamiques

La bronchodilatation est principalement due à un effet local (sur les voies aériennes) et non pas à un effet systémique. Le tiotropium se dissocie plus rapidement des récepteurs M_2 que des récepteurs M_3, comme le suggèrent les études *in vitro*, marquant une sélectivité plus importante (exprimée de façon cinétique) pour les récepteurs de type M_3 par rapport à M_2. La fixation importante et prolongée aux récepteurs explique la bronchodilatation cliniquement significative et de longue durée chez les patients atteints de BPCO.

Electrophysiologie cardiaque :

Electrophysiologie : Lors d'une étude spécifique de l'intervalle QT conduite chez 53 volontaires sains, SPIRIVA administré à la dose de 18 mcg et 54 mcg (soit trois fois la dose thérapeutique) pendant 12 jours n'a pas augmenté de façon significative l'intervalle QT sur l'électrocardiographe.

Efficacité et sécurité clinique

Le programme de développement clinique comprend quatre études d'un an et deux études de 6 mois, toutes randomisées et en double aveugle, portant sur un total de 2 663 patients, dont 1 308 ont reçu le bromure de tiotropium. Parmi les études menées sur un an, deux étaient contrôlées contre placebo et deux contre comparateur actif (ipratropium) ; les deux études de 6 mois étaient contrôlées contre placebo et salmétérol. Ces études ont inclus des mesures de la fonction pulmonaire et des critères cliniques tels que dyspnée, exacerbations et qualité de vie.

Fonction pulmonaire

Le bromure de tiotropium, en dose unique journalière, a permis d'obtenir une augmentation significative de la fonction pulmonaire [volume expiré maximum lors de la première seconde (VEMS) et capacité vitale forcée (CVF)] dans les 30 minutes suivant la première dose et se

maintenant pendant 24 heures. L'état d'équilibre pharmacodynamique a été atteint en une semaine, l'effet bronchodilatateur maximal étant observé dès le troisième jour. Les mesures effectuées quotidiennement par le patient ont montré que le bromure de tiotropium a significativement amélioré le DEP (débit expiratoire de pointe) du matin et du soir. L'activité bronchodilatatrice du bromure de tiotropium s'est maintenue au cours de l'année pendant laquelle le produit était administré, sans épuisement de l'effet.

Une étude clinique randomisée, contrôlée contre placebo, réalisée chez 105 patients atteints de BPCO, a révélé pendant la totalité de l'intervalle de 24 heures entre deux prises, un effet bronchodilatateur par rapport au placebo se maintenant, quel que soit le moment de l'administration, le matin ou le soir.

Etudes cliniques (jusqu'à 12 mois)

Dyspnée, tolérance à l'effort

Le bromure de tiotropium a significativement amélioré la dyspnée (mesurée d'après l'indice de dyspnée transitionnel de Mahler), cette amélioration se maintenant sur toute la période de traitement.

Le retentissement de l'amélioration de la dyspnée sur la tolérance à l'exercice a été étudié dans deux essais cliniques randomisés, en double aveugle, contrôlés *versus* placebo chez 433 patients atteints de bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) modérée à sévère. Lors de ces essais, un traitement de 6 semaines avec SPIRIVA a significativement amélioré le temps d'endurance au cours d'un exercice standardisé sur cycloergomètre à 75% de la puissance maximale, de 19,7% (essai A) et de 28,3% (essai B) en comparaison au placebo.

Qualité de vie

Lors d'un essai clinique randomisé, en double aveugle et contre placebo de 9 mois chez 492 patients, SPIRIVA a amélioré la qualité de vie telle que déterminée par le score total du questionnaire respiratoire du Saint George's Hospital (SGRQ). La proportion des patients traités par SPIRIVA chez lesquels le score total de ce questionnaire s'est cliniquement amélioré de plus de 4 unités, était de 10,9% plus élevée que dans le groupe placebo (59,1% dans le groupe SPIRIVA contre 48,2% dans le groupe placebo (p=0,029)). La différence moyenne entre les groupes était de 4,19 unités (p=0,001 ; intervalle de confiance : 1,69 – 6,68). Les améliorations du score SGRQ étaient de 8,19 unités pour le domaine relatif aux « symptômes », de 3,91 unités pour le domaine « activité » et de 3,61 unités pour le domaine « impact sur la vie quotidienne ». Les améliorations de ces domaines distincts étaient statistiquement significatives.

Exacerbations de BPCO

Dans un essai clinique randomisé, en double aveugle, contrôlé *versus* placebo chez 1 829 patients atteints de bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) modérée à très sévère, le bromure de tiotropium a réduit de façon statistiquement significative la proportion de patients présentant des exacerbations de BPCO (de 32,2% à 27,8%) et réduit de façon statistiquement significative le nombre d'exacerbations de 19% (de 1,05 à 0,85 exacerbations par patient par an). De plus, 7,0% des patients du groupe bromure de tiotropium contre 9,5% des patients du groupe placebo ont été hospitalisés pour une exacerbation de BPCO (p = 0,056). Le nombre d'hospitalisation dû à la BPCO a été réduit de 30% (de 0,25 à 0,18 par patient par an).

Un essai de 1 an, randomisé, en double aveugle, double placebo, en groupe parallèle, a comparé l'effet d'un traitement avec SPIRIVA 18 microgrammes une fois par jour à celui de salmétérol 50 microgrammes en inhalateur doseur pressurisé deux fois par jour sur la survenue d'exacerbations modérées et sévères chez un total de 7 376 patients atteints de BPCO et ayant des antécédents d'exacerbations durant l'année précédant l'inclusion dans l'étude (cf tableau ci-dessous).

Tableau 1 : Résumé de l'analyse des exacerbations

Critères de jugement	SPIRIVA 18 microgrammes (HandiHaler) N= 3 707	Salmétérol 50 microgrammes (inhalateur doseur pressurisé) N=3 669	Risque relatif (hazard ratio) (95% IC)	Valeur de p
Délai (jours) de survenue de la première exacerbation?	187	145	0,83 (0,77 - 0,90)	0,001
Délai de survenue de la première exacerbation sévère (nécessitant une hospitalisation)§	-	-	0,72 (0,61 - 0,85)	0,001
Patients avec ?1 exacerbation, n (%)*	1 277 (34,4)	1 414 (38,5)	0,90 (0,85 - 0,95)	0,001
Patients avec ? 1 exacerbation sévère (nécessitant une hospitalisation), n (%)*	262 (7,1)	336 (9,2)	0,77 (0,66 - 0,89)	0,001

? Le délai (en jours) se réfère au 1er quartile des patients. Le délai a été analysé en utilisant un modèle de Cox avec comme covariables le centre et le traitement (Le risque relatif se réfère au rapport de risques : « Hazard ratio »).

§ Le délai a été analysé en utilisant un modèle de Cox avec comme covariables le centre et le traitement. Le délai (en jours) pour le 1er quartile de patients ne peut pas être calculé du fait d'un nombre trop faible de patients présentant une exacerbation sévère.

* Le nombre de patients présentant un événement a été analysé par un test de Cochran-Mantel-Haenszel stratifié sur le centre (Le risque relatif se réfère au rapport de risques « Hazard ratio »).

Le délai moyen de survenue de la première exacerbation était supérieur dans le groupe SPIRIVA comparé au groupe de traitement par salmeterol (187 jours versus 145 jours), avec une réduction du risque de survenue de 17% (Hazard ratio=0,83 ; Intervalle de confiance (IC) à 95% : 0,77 à 0,90 ; p0,001). Le délai moyen de survenue de la première exacerbation sévère (nécessitant une hospitalisation) était également supérieur dans le groupe SPIRIVA (Hazard ratio =0,72 ; IC 95% : 0,61 à 0,85 ; p0,001).

Etudes à long terme (plus d'un an, jusqu'à 4 ans)

Dans un essai clinique de 4 ans, randomisé, en double aveugle, contrôlé *versus* placebo chez 5 993 patients randomisés (3 006 dans le groupe placebo et 2 987 dans le groupe SPIRIVA), l'amélioration du VEMS par rapport au placebo est restée constante tout au long de la période d'étude de 4 ans.

Une plus grande proportion de patients ont pris au moins 45 mois de traitement dans le groupe SPIRIVA par rapport au groupe placebo (63,8% vs. 55,4%, p0,001). Le taux annuel de déclin du VEMS comparé au placebo a été similaire entre SPIRIVA et le placebo. Pendant la période de traitement, il a été retrouvé une réduction du risque de mortalité de l'ordre de 16%. L'incidence de la mortalité a été de 4,79 pour 100 patients-années dans le groupe placebo vs. 4,10 pour 100 patients-années dans le groupe tiotropium (hazard ratio (tiotropium/placebo) = 0,84, intervalle de confiance à 95% : 0,73 – 0,97). Avec le traitement par tiotropium, la survenue de cas d'insuffisances respiratoires (déclarés en tant qu'événements indésirables) a été plus faible par rapport au groupe placebo de 19% (2,09 *versus* 1,68 cas pour 100 patients-années, risque relatif (tiotropium/placebo) =0,81, intervalle de confiance à 95% : 0,65 – 0,999).

Etude 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 HandiHaler et de Spiriva Respimat (5 694 patients recevant Spiriva HandiHaler ; 5 711 patients recevant Spiriva Respimat).

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 HandiHaler et Spiriva Respimat (risque relatif (Spiriva HandiHaler/Spiriva Respimat) de 1,02 avec un IC à 95% : 0,97 à 1,08). Le nombre médian de jours avant la première exacerbation a été de 719 jours pour Spiriva HandiHaler et de 756 jours pour Spiriva Respimat.

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

Dans l'étude clinique post-commercialisation TIOSPIR comparant Spiriva Respimat et Spiriva HandiHaler, la mortalité toutes causes (incluant le suivi du statut vital) a été similaire (risque relatif Spiriva HandiHaler/Spiriva Respimat de 1,04 avec un IC à 95% : 0,91 à 1,19).

Population pédiatrique

L'agence européenne du médicament a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec SPIRIVA dans tous les sous-groupes de la population pédiatrique dans le traitement de la BPCO et de la mucoviscidose (voir rubrique 4.2 sur l'usage pédiatrique).

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

a) Généralités

Le bromure de tiotropium est un ammonium quaternaire non chiral, peu soluble dans l'eau. Il est administré par voie inhalée sous forme de poudre sèche.

Après inhalation, la majorité de la dose délivrée se dépose au niveau du tractus digestif et, dans une plus faible mesure, au niveau de l'organe cible, le poumon. De nombreux résultats pharmacocinétiques décrits dans les paragraphes suivants ont été obtenus avec des doses plus élevées que celles recommandées en clinique.

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

Absorption

Après inhalation de poudre sèche chez de jeunes volontaires sains, la biodisponibilité absolue est de 19,5%, ce qui suggère que la fraction atteignant le poumon présente une biodisponibilité élevée. La biodisponibilité absolue des solutions orales de tiotropium est de 2 à 3%. 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 souffrant de BPCO ont été de 12,9 pg/ml et ont diminué rapidement selon un modèle à compartiments multiples. Les concentrations plasmatiques minimales à l'équilibre ont été de 1,71 pg/ml.

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

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 pulmonaires locales, mais le mode d'administration laisse penser qu'elles sont beaucoup plus élevées. Les études chez le rat ont montré que le bromure de 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 pour une part dans le métabolisme. 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 microsomes hépatiques humains.

Elimination

La demi-vie effective du tiotropium est comprise entre 27 et 45 heures chez les patients atteints de BPCO. 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 poudre à l'état d'équilibre par des patients atteints de BPCO, 7% (1,3 µg) est excrétée sous forme inchangée par voie urinaire dans les 24h, le reste étant éliminé sous forme inchangée dans les fécès. La clairance rénale du tiotropium est plus élevée que la clairance de la créatinine, reflétant une sécrétion urinaire. Après inhalation chronique quotidienne en une prise par jour chez 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

Sujets âgés

Comme pour les médicaments excrétés majoritairement par voie rénale, la clairance rénale du tiotropium diminue avec l'âge (365 ml/min chez des sujets atteints de BPCO de moins de 65 ans contre 271 ml/min chez des patients atteints de BPCO âgés de 65 ans ou plus). Cela n'a pas entraîné une augmentation des valeurs de l'$ASC_{0-6,ss}$ ou de la $C_{max,SS}$.

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'$ASC_{0-6,ss}$ 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 de tiotropium a entraîné le doublement de l'exposition totale (augmentation de 82% de l'ASC_{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.

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 urinaire (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 par rapport aux patients caucasiens. Les données pharmacocinétiques disponibles pour les autres races ou origines ethniques sont insuffisantes.

Pédiatrie

Voir rubrique 4.2.

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.

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 de la reproduction et de la fertilité chez le rat, aucun effet indésirable n’a été observé sur la fertilité ou l'accouplement chez les parents et leur descendance aux doses administrées.

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

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Lactose monohydraté (qui peut contenir des petites quantités de protéine de lait).

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

2 ans.

Après la première ouverture de la plaquette : à utiliser dans les 9 jours.

Jeter le dispositif HandiHaler 12 mois après la première utilisation.

6.4. Précautions particulières de conservation

A conserver à une température ne dépassant pas 25°C.

Ne pas congeler.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

Boîte de 30 gélules (3 plaquettes prédécoupées) (Aluminium/PVC/Aluminium) contenant 10 gélules.

Boîte de 60 gélules (6 plaquettes prédécoupées) (Aluminium/PVC/Aluminium) contenant 10 gélules.

Boîte de 90 gélules (9 plaquettes prédécoupées) (Aluminium/PVC/Aluminium) contenant 10 gélules.

Boîte de 10 gélules (1 plaquette prédécoupée) + le dispositif HandiHaler

Boîte de 30 gélules (3 plaquettes prédécoupées) + le dispositif HandiHaler

Conditionnement hospitalier : 5 boîtes de 30 gélules + le dispositif HandiHaler

Conditionnement hospitalier : 5 boîtes de 60 gélules.

HandiHaler est un dispositif unidose pour inhalation en matière plastique Acrylonitrile butadiène styrène (ABS) et en acier inoxydable. La chambre pour la gélule est en matière plastique méthacrylate de méthyle-acrylonitrile-butadiène-styrène (MABS) ou polycarbonate (PC).

Il existe aussi une boîte contenant un dispositif HandiHaler.

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 368 692 0 2 : 30 gélules sous plaquettes (Aluminium/PVC/Aluminium) + dispositif HandiHaler
- 34009 566 813 9 6 : 90 gélules sous plaquettes (Aluminium/PVC/Aluminium)
- 34009 570 762 6 9 : 10 gélules (1 plaquette prédécoupée) + le dispositif HandiHaler

- 34009 384 622 3 4 : 30 gélules sous plaquettes (Aluminium/PVC/Aluminium)

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