

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT
(12/2024)

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Spiolto® Respimat® 2,5 microgrammes/2,5 microgrammes/inhalation, solution à inhaler

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

La dose délivrée est de 2,5 microgrammes de tiotropium (sous forme de bromure monohydraté) et de 2,5 microgrammes d'olodaterol (sous forme de chlorhydrate) par bouffée.

La dose délivrée est la quantité disponible pour le patient après le passage à travers 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

Le médicament est destiné à la voie inhalée exclusivement. La cartouche ne peut être utilisée qu'avec l'inhalateur Respimat.

Une dose médicamenteuse correspond à 2 bouffées consécutives administrées à l'aide de l'inhalateur Respimat.

Adultes

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

Ne pas dépasser la posologie 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'olodaterol 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 d'olodaterol chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère.

Insuffisance rénale

En cas d'insuffisance rénale, Spiolto Respimat peut être utilisé sans adaptation de la posologie. Pour les patients atteints d'insuffisance rénale modérée à sévère (clairance de la créatinine ≤ 50 ml/min) voir les rubriques 4.4 et 5.2.

Spiolto Respimat contient de l'olodatérol. Les données relatives à l'utilisation de l'olodatérol chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère sont limitées.

Population pédiatrique

Il n'y a pas d'utilisation justifiée de Spiolto Respimat dans la population pédiatrique (moins de 18 ans).

Mode d'administration

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

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

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

Pour une administration correcte du médicament, le médecin ou un autre professionnel de santé devra montrer au patient comment utiliser l'inhalateur.

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

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



- Si vous n'avez pas utilisé le Spiolto Respimat depuis plus de 7 jours, libérez une bouffée vers le sol.

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

Comment entretenir l'inhalateur Respimat réutilisable

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

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

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

Quand se procurer un nouvel inhalateur

Lorsque le patient a utilisé l'inhalateur avec 6 cartouches, il doit se procurer une nouvelle boîte de 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. Comptabiliser le nombre de cartouches et remettre la base transparente • Cocher la case sur l'étiquette de l'inhalateur pour compter le nombre de cartouches. • Remettre en place la base transparente jusqu'à entendre un déclic.	
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 le capuchon jusqu'à son ouverture complète.	
6. Presser • Diriger l'inhalateur vers le sol. • Presser le bouton de libération de la dose. • Fermer le capuchon. • Répéter les étapes 4 à 6 jusqu'à ce qu'un nuage soit visible. • A l'apparition du nuage, répéter les étapes 4 à 6 trois autres fois. L'inhalateur est maintenant prêt à l'emploi et délivrera 60 bouffées (30 doses).	

Utilisation quotidienne

TOURNER • Maintenir le capuchon fermé. • TOURNER la base transparente dans la direction des flèches imprimées sur l'étiquette jusqu'à entendre un déclic (un demi-tour).	
OUVRIR • OUVRIR le capuchon jusqu'à son ouverture complète.	
PRESSER • Expirer lentement et complètement. • Fermer les lèvres autour de l'embout buccal sans recouvrir les prises d'air. Diriger l'inhalateur vers l'arrière de la gorge. • Tout en inspirant lentement et profondément par la bouche, PRESSER le bouton de libération de la dose et continuer d'inspirer lentement aussi longtemps que cela reste confortable. • Maintenir la respiration pendant 10 secondes ou aussi longtemps que cela reste confortable • Répéter les opérations «TOURNER, OUVRIR, PRESSER» pour un total de 2 bouffées. • Fermer le capuchon jusqu'à la prochaine utilisation de l'inhalateur.	

Quand remplacer la cartouche de Spiolto Respimat

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



60 bouffées restantes



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



La cartouche est vide. Tourner la base transparente afin de la retirer. L'inhalateur est maintenant en position verrouillée. Retirer la cartouche de l'inhalateur. Insérer une nouvelle cartouche jusqu'à entendre un déclic (se référer à l'étape 2). La nouvelle cartouche dépassera davantage que la toute première cartouche (continuer avec l'étape 3). Ne pas oublier pas 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 à l'atropine ou à ses dérivés, 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.

Non recommandé en utilisation aigüe

Spiolto Respimat n'est pas indiqué en traitement de secours pour traiter des épisodes aigus de bronchospasme.

Bronchospasme paradoxal

Comme avec tout médicament administré par voie inhalée, 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

Glaucome à angle fermé, hypertrophie de la prostate ou 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

Les patients doivent être avertis d'éviter toute pulvérisation dans les yeux. Ils doivent être informés que cela risque de déclencher ou d'aggraver un glaucome à angle fermé, des douleurs ou gênes oculaires, une vision trouble transitoire, des halos visuels ou images colorées associé à une rougeur oculaire à cause d'un œdème cornéo-conjonctival. Si une combinaison quelconque de ces symptômes oculaires apparaît, les patients doivent interrompre l'utilisation de Spiolto Respimat et consulter immédiatement un spécialiste.

Caries dentaires

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

Patients atteints d'insuffisance rénale

Les concentrations plasmatiques 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), 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 atteints d'insuffisance rénale sévère (voir rubrique 5.2).

Effets cardiovasculaires

L'expérience de Spiolto Respimat est limitée chez les patients ayant des antécédents d'infarctus du myocarde dans l'année précédente, une arythmie cardiaque instable ou susceptible d'engager le pronostic vital, hospitalisés pour insuffisance cardiaque au cours de l'année précédente ou présentant des épisodes de tachycardie paroxystique (> 100 battements par minute) car ces patients étaient exclus des essais cliniques. Spiolto Respimat doit être utilisé avec prudence dans ces groupes de patients.

Comme les autres agonistes β_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 β -adrénergiques, mais la signification clinique de ces observations est inconnue.

Les agonistes β_2 -adrénergiques de longue durée d'action doivent être administrés avec prudence chez les patients présentant des troubles cardiovasculaires, particulièrement une maladie cardiaque ischémique, une décompensation cardiaque sévère, une arythmie cardiaque, une cardiomyopathie obstructive hypertrophique, une hypertension et un anévrisme ; chez les patients qui souffrent de troubles convulsifs ou de thyrotoxicose ; chez les patients présentant un allongement de QT connu ou suspecté (par exemple $QT > 0,44$ s) et chez les patients qui répondent de façon inhabituelle aux amines sympathomimétiques.

Hypokaliémie

Les agonistes β_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 β_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 β_2 -adrénergiques de longue durée d'action.

Il convient d'informer les patients qui prenaient des agonistes β_2 -adrénergiques de courte durée d'action en inhalation de manière régulière (par exemple quatre fois par jour) de ne plus les utiliser que pour le soulagement des symptômes respiratoires aigus.

La posologie de Spiolto Respimat ne doit pas dépasser une prise par jour.

Hypersensibilité

Comme avec d'autres médicaments, des réactions d'hypersensibilité immédiates peuvent survenir après l'administration de Spiolto Respimat.

Excipients

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

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 bronchodilatateurs sympathomimétiques de courte durée d'action et des corticostéroïdes inhalés.

Médicaments anticholinergiques

La co-administration 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 hypokaliémians 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 CYP 3A4, 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 sur l'utilisation de l'olodatérol pendant la grossesse. Les données précliniques avec l'olodatérol ont mis en évidence des effets caractéristiques des agonistes β -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 β_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 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.

Cependant, il convient d'avertir les patients que des sensations de vertige 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

Un grand nombre des effets indésirables rapportés peuvent être attribués aux propriétés anticholinergiques du bromure de tiotropium ou aux propriétés β_2 -adrénergiques de l'olodatérol, les substances 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 (5 646 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 classes de systèmes d'organes.

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

La fréquence est définie selon la classification conventionnelle:

Très fréquent ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$) ; peu fréquent ($\geq 1/1000$ à $< 1/100$) ; rare ($\geq 1/10\,000$ à $< 1/1000$) ; très rare ($< 1/10\,000$) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Classe de systèmes d'organes	Effet indésirable	Fréquence
Infections et infestations	Rhinopharyngite	Fréquence indéterminée
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Déshydratation	Fréquence indéterminée
Affections du système nerveux	Sensations de vertige	Peu fréquent
	Insomnie	Rare
	Céphalées	Peu fréquent
Affections oculaires	Vision trouble	Rare
	Glaucome	Fréquence indéterminée
	Augmentation de la pression intraoculaire	Fréquence indéterminée
Affections cardiaques	Fibrillation auriculaire	Rare
	Tachycardie	Peu fréquent
	Palpitations	Rare
	Tachycardie supraventriculaire	Rare
Affections vasculaires	Hypertension	Rare
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Toux	Peu fréquent
	Dysphonie	Peu fréquent
	Laryngite	Rare
	Pharyngite	Rare
	Epistaxis	Rare
	Bronchospasme	Rare
	Sinusite	Fréquence indéterminée
Affections gastro-intestinales	Sécheresse buccale	Peu fréquent
	Constipation	Rare
	Candidose oropharyngée	Rare
	Gingivite	Rare
	Nausées	Rare

Classe de systèmes d'organes	Effet indésirable	Fréquence
	Occlusion intestinale Iléus paralytique	Fréquence indéterminée
	Dysphagie	Fréquence indéterminée
	Reflux gastro-œsophagien	Fréquence indéterminée
	Glossite	Fréquence indéterminée
	Stomatite	Rare
	Caries dentaires	Fréquence indéterminée
Affections de la peau et du tissu sous-cutané, Affections du système immunitaire	Hypersensibilité	Rare
	Angio-œdème (œdème de Quicke)	Rare
	Urticaire	Rare
	Prurit	Rare
	Réaction anaphylactique	Fréquence indéterminée
	Eruption cutanée	Rare
	Infection cutanée/ulcération cutanée	Fréquence indéterminée
	Sécheresse cutanée	Fréquence indéterminée
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Arthralgie	Rare
	Douleurs dorsales ¹	Rare
	Gonflement articulaire	Rare
Affections du rein et des voies urinaires	Rétention urinaire	Rare
	Infection urinaire	Rare
	Dysurie	Rare

¹ Effet indésirable rapporté avec Spiolto Respimat mais pas avec les substances prises séparément.

c. Description d'effets indésirables sélectionnés

Spiolto Respimat associe les propriétés anticholinergiques et β_2 -adrénergiques de ses composants le tiotropium et l'olodatérol.

Profil d'effets indésirables des anticholinergiques

Dans les études cliniques à long terme de 52 semaines avec 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 2,7% 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 β -adrénergiques

Olodatérol, une des substances de Spiolto Respimat appartient à la classe thérapeutique des agonistes β_2 -adrénergiques de longue durée d'action. De ce fait, l'apparition d'autres effets indésirables liés à la classe des agonistes β -adrénergiques non listés ci-dessus doit être prise en compte, par exemple, arythmie, ischémie myocardique, angine de poitrine, hypotension, tremblement, nervosité, spasmes musculaires, fatigue, malaise, hypokaliémie, hyperglycémie et acidose métabolique.

d. 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:

Belgique

Agence fédérale des médicaments et des produits de santé

www.afmps.be

Division Vigilance:

Site internet: www.notifieruneffetindesirable.be

e-mail: adr@fagg-afmps.be

Luxembourg

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

Site internet : www.guichet.lu/pharmacovigilance

4.9 Surdosage

Les données concernant le surdosage avec Spiolto Respimat sont limitées. Spiolto Respimat a été étudié jusqu'à 5 microgrammes / 10 microgrammes (tiotropium / olodaterol) chez les patients atteints de BPCO et jusqu'à 10 microgrammes / 40 microgrammes (tiotropium / olodaterol) chez les sujets sains et aucun effet cliniquement significatif n'a été observé. Un surdosage pourrait entraîner des effets anti-muscariniques liés au tiotropium et/ou des effets des agonistes β_2 liés à l'olodaterol exagérés.

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 pour inhalation 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 β_2 -agonistes de l'olodatérol

Un surdosage en olodatérol peut entraîner une exacerbation des effets spécifiques des agonistes β_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.

Traitement d'un 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 pour inhalation comprenant une association fixe de tiotropium, un antagoniste spécifique des récepteurs muscariniques de longue durée d'action (LAMA) et d'olodatérol, un agoniste sélectif des récepteurs β_2 -adrénergiques de longue durée d'action (LABA), délivrée par l'inhalateur Respimat.

Les deux substances actives exercent un effet bronchodilatateur additif grâce 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 β_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 M1 à M5. Dans les voies aériennes, le bromure de tiotropium se fixe de façon compétitive et réversible sur les récepteurs M3 des muscles lisses bronchiques, et inhibe les effets cholinergiques (bronchoconstriction) de l'acétylcholine, entraînant ainsi une relaxation des muscles lisses bronchiques. L'effet est dose-dépendant et persiste plus de 24 heures. Anticholinergique de type ammonium quaternaire, le bromure de tiotropium exerce une action topique (bronchique) sélective lorsqu'il est administré par inhalation, et offre ainsi une marge thérapeutique acceptable avant l'apparition des effets anticholinergiques systémiques.

Olodatérol

L'olodatérol présente une affinité et une sélectivité élevées pour les récepteurs β_2 -adrénergiques humains.

Des études *in vitro* ont montré que l'olodatérol présente une activité agoniste plus élevée sur les récepteurs β_2 -adrénergiques que sur les récepteurs β_1 -adrénergiques (241-fois supérieure) ainsi que sur les récepteurs β_3 -adrénergiques (2 299-fois supérieure).

L'olodatérol, administré par voie inhalée, exerce un effet local par liaison et activation des récepteurs β_2 -adrénergiques.

L'activation de ces récepteurs au niveau des voies aériennes respiratoires entraîne une stimulation de l'adénylcyclase intracellulaire, 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 β_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 β -adrénergiques sont divisés en trois catégories : les récepteurs β_1 -adrénergiques, exprimés principalement au niveau du muscle cardiaque, les récepteurs β_2 -adrénergiques exprimés principalement au niveau des muscles lisses des voies respiratoires et les récepteurs β_3 -adrénergiques exprimés principalement au niveau du tissu adipeux. L'action des agonistes β_2 entraîne un effet bronchodilatateur. Bien que le récepteur β_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 du coeur. L'activité des récepteurs β_2 cardiaques n'est pas connue avec précision mais du fait de leur présence, il existe une possibilité que même des agonistes β_2 -adrénergiques hautement sélectifs puissent entraîner des effets cardiaques.

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 μ g et 54 μ g (soit 3 fois la dose thérapeutique) pendant 12 jours n'a pas allongé significativement l'intervalle QT de l'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 comparateur actif (moxifloxacine). L'inhalation d'olodatérol en doses uniques de 10, 20, 30 et 50 microgrammes, 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 étaient inférieurs à 10 ms pour toutes les doses pour l'espace QT corrigé (QTc).

L'effet de 5 microgrammes et de 10 microgrammes d'olodatérol sur la fréquence et le rythme cardiaques a été évalué par électrocardiogramme (ECG) continu sur 24 heures (Holter) dans un sous-groupe de 772 patients dans les essais de phase III de 48 semaines contrôlés contre placebo. Il n'a pas été observé de tendance liée à la dose ou au 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 du traitement entre 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 5 162 patients atteints de bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO). Dans une analyse groupée, le nombre de patients présentant une variation de l'intervalle QTcF (correction de Fredericia) corrigé > 30 ms par rapport à la valeur initiale 40 minutes après 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 cliniques

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

- (i) 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] ;

- (ii) une étude croisée 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, les comparateurs, c'est-à-dire le tiotropium 5 microgrammes, l'olodatérol 5 microgrammes et le placebo, ont été administrés avec l'inhalateur Respimat.

Caractéristiques des patients

La majorité des 5 162 patients recrutés dans les études mondiales de 52 semaines [Études 1 et 2] étaient des hommes (73 %), blancs (71 %) ou asiatiques (25 %), et l'âge moyen était de 64,0 ans. Le VEMS moyen post-bronchodilatateur était de 1,37 L (selon la classification de GOLD: GOLD 2 [50 %], GOLD 3 [39 %], GOLD 4 [11 %]). La réponse moyenne après administration du β_2 agoniste était de 16,6% par rapport à la valeur initiale (+ 0,171 L). 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 %), l'âge moyen était de 61,1 ans. Le VEMS moyen post-bronchodilatateur était de 1,55 L (selon la classification de GOLD: GOLD 2 [64 %], GOLD 3 [34 %], GOLD 4 [2 %]). La réponse moyenne après administration du β_2 agoniste était de 15,9 % par rapport aux valeurs initiales (0,193 L). 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, Spiolto Respimat administré une fois par jour, le matin, a entraîné une amélioration nette de la fonction pulmonaire dans les 5 minutes suivant la première dose, par rapport au tiotropium 5 microgrammes (augmentation moyenne du VEMS de 0,137 L pour Spiolto Respimat comparé à 0,058 L pour le tiotropium 5 microgrammes [$p < 0,0001$] et 0,125 L 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 après 24 semaines ont été observées (critères d'évaluation principaux de la fonction pulmonaire) pour Spiolto Respimat, par rapport 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 de fin de dose pour Spiolto Respimat par rapport 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	Moyenne
Spiolto Respimat vs	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

VEMS initial avant traitement : Étude 1 = 1,16 L ; Étude 2 = 1,15 L

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

n= nombre de patients

Les patients ayant un plus haut degré de réversibilité de base présentaient généralement une réponse bronchodilatatrice au Spiolto Respimat plus élevée que les patients ayant un faible degré de réversibilité de base.

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. Spiolto Respimat a également amélioré le débit expiratoire de pointe (DEP) le matin et le soir par rapport au tiotropium 5 microgrammes et à l'olodatérol 5 microgrammes, mesuré quotidiennement par les patients.

Dans l'étude de 6 semaines, Spiolto Respimat a entraîné une réponse significativement supérieure du VEMS par rapport au tiotropium 5 microgrammes, à l'olodatérol 5 microgrammes et au placebo ($p < 0,0001$) et tout au long des 24 heures entre deux doses (Tableau 2).

Tableau 2 Différence moyenne du VEMS (l) pendant 3 h, 12 h et 24 h et différence du VEMS résiduel (l) 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 vs	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

VEMS initial avant traitement : 1,30 L

¹ Critère d'évaluation principal

$p < 0,0001$ pour toutes les comparaisons

n= nombre de patients

Dyspnée

Après 24 semaines (Études 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, définie comme une valeur d'au moins 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 par rapport aux patients traités par le tiotropium 5 microgrammes et l'olodatérol 5 microgrammes (utilisation moyenne diurne du médicament de secours pour Spiolto Respimat de 0,76 fois par jour contre 0,97 fois par jour pour le tiotropium 5 microgrammes et 0,87 fois par jour pour l'olodatérol 5 microgrammes; $p < 0,0001$; utilisation moyenne nocturne du médicament de secours pour Spiolto Respimat de 1,24 fois par jour contre 1,69 fois par jour pour le tiotropium 5 microgrammes et 1,52 fois par jour pour l'olodatérol 5 microgrammes; $p < 0,0001$, Études 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 (Études 1 et 2).

Exacerbations

Il avait précédemment été 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 incluses comme critère d'évaluation supplémentaire au cours des études pivots de 52 semaines (Études 1 et 2). Dans l'ensemble de données groupées, la proportion de patients présentant au moins une exacerbation de BPCO modérée ou sévère a été de 27,7 % pour Spiolto Respimat et de 28,8 % pour 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.

Dans une étude clinique d'une durée d'un an, randomisée, en double aveugle, contrôlée par une substance active dans un groupe parallèle (Étude 9), le Spiolto Respimat a été comparé au tiotropium 5 microgrammes sur les exacerbations de BPCO. Tous les traitements à visée respiratoire, à l'exception des anticholinergiques, des β -mimétiques d'action prolongée et des combinaisons de ceux-ci, ont été autorisés en traitements concomitants, c'est-à-dire les β -mimétiques d'action rapide, les corticostéroïdes inhalés et les xanthines. Le critère d'évaluation primaire était le taux annuel des exacerbations de BPCO modérées à sévères (3 939 patients ont reçu Spiolto Respimat et 3 941 patients ont reçu tiotropium 5 microgrammes).

La majorité des patients étaient masculins (71,4%) et caucasiens (79,3%). L'âge moyen était de 66,4 ans, le VEMS moyen post-bronchodilatateur était de 1,187 L (SD 0,381), et 29,4% des patients avaient des antécédents d'une maladie cardiovasculaire cliniquement importante.

Les exacerbations de BPCO modérées à sévères ont été définies de la façon suivante : « une combinaison d'événements ou de symptômes respiratoires inférieurs (augmentation ou nouvelle apparition) liés à une BPCO sous-jacente, d'une durée d'au moins trois jours, nécessitant une prescription d'antibiotiques et/ou de stéroïdes systémiques et/ou d'hospitalisation) ».

Le traitement par Spiolto Respimat a entraîné une réduction de 7% du taux annuel des exacerbations de BPCO modérées à sévères par rapport au tiotropium 5 microgrammes (rate ratio (RR) 0,93, 99% Confidence Interval (CI), 0,85-1,02, $p=0,0498$). L'étude n'a pas atteint $p<0,01$, le niveau de signification pré-spécifié de l'étude.

Qualité de vie liée à l'état de santé

La réduction du score total du 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 (Études 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 visibles pour tous les domaines 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, définie comme une diminution d'au moins 4 unités par rapport à la valeur initiale) par rapport aux patients traités par tiotropium 5 microgrammes (57,5 % vs. 48,7 %, $p = 0,0001$) et olodatérol 5 microgrammes (57,5 % vs. 44,8 %, $p < 0,0001$).

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

		n	Moyenne du traitement (évolution 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 additionnelles de 12 semaines, contrôlées contre placebo (Études 7 et 8), le score total SGRQ à 12 semaines a été ajouté comme critère d'évaluation primaire de la qualité de vie liée à l'état de santé.

Dans les études de 12 semaines, Spiolto Respimat a démontré une amélioration de la moyenne du score total SGRQ à 12 semaines (critère d'évaluation primaire) 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) 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 avec Spiolto Respimat (52% [206/393]) comparé 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 croisées de 6 semaines ayant un protocole identique 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].

Spiolto Respimat a amélioré de manière significative la capacité inspiratoire au repos deux heures après l'administration par rapport au tiotropium 5 microgrammes (0,114 L ; p < 0,0001 ; Étude 4 – 0,088 L ; p = 0,0005 ; Étude 5), à l'olodatérol 5 microgrammes (0,119 L ; p < 0,0001 ; Étude 4 – 0,080 L ; p = 0,0015 ; Étude 5) et le placebo (0,244 L ; p < 0,0001 ; Étude 4 – 0,265 L ; p < 0,0001 ; Étude 5) après 6 semaines.

Au cours des études 4 et 5, Spiolto Respimat a amélioré de manière significative l'endurance au cours d'une épreuve sur bicyclette à vitesse constante par rapport à un placebo après 6 semaines (Étude 4 : moyenne géométrique de l'endurance de 454 secondes pour Spiolto Respimat contre 375 secondes pour le placebo [amélioration de 20,9 % ; p < 0,0001] ; Étude 5 : moyenne géométrique de l'endurance de 466 secondes pour Spiolto Respimat contre 411 secondes pour le placebo [amélioration de 13,4 % ; p < 0,0001]).

Au cours de l'étude 6, Spiolto Respimat a amélioré de manière significative l'endurance au cours d'une épreuve sur bicyclette à vitesse constante par rapport à un placebo après 12 semaines (moyenne géométrique de l'endurance de 528 secondes pour Spiolto Respimat contre 464 secondes pour 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 tous les sous-groupes de la population pédiatrique dans la bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) conformément à la décision sur les dispenses de classes (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.

Le tiotropium et l'olodatérol ont montré des propriétés pharmacocinétiques linéaires dans l'intervalle thérapeutique. En cas d'administrations répétées par inhalation une fois par jour, l'état d'équilibre du tiotropium a été atteint le 7ème jour. L'état d'équilibre de l'olodatérol a été atteint après 8 jours d'inhalations uniques quotidiennes, avec une accumulation pouvant atteindre un facteur de 1,8 par rapport à une dose unique.

b. Caractéristiques générales de la substance active après administration du médicament.

Absorption

Tiotropium: Les données sur l'excrétion urinaire chez de jeunes volontaires sains suggèrent qu'environ 33 % de la dose inhalée avec 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 5-7 minutes après inhalation du médicament avec le 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 orale. Les concentrations plasmatiques maximales d'olodatérol sont généralement atteintes en 10 à 20 minutes après inhalation du médicament avec le RESPIMAT.

Distribution

Le *tiotropium* se lie aux protéines plasmatiques à environ 72% et a un volume de distribution 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.

L'*olodatérol* se lie aux protéines plasmatiques à environ 60% et a un volume de distribution de 1110 L. L'olodatérol est un substrat des transporteurs P-gp, OAT1, OAT3 et OCT1. L'olodatérol n'est pas un substrat des transporteurs suivants: BCRP, MRP, OATP2, OATP8, OATP-B, OCT2 et OCT3.

Biotransformation

Tiotropium: le métabolisme du bromure de tiotropium est faible. L'excrétion dans l'urine de plus de 74 % d'une dose intraveineuse sous forme inchangée le montre clairement. 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), non liés aux 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) 2D6 et 3A4 puis par conjugaison avec le glutathion, donnant naissance à une série de métabolites de phase II.

L'*olodatérol* est métabolisé principalement par glucuronidation directe et par O-déméthylation au niveau du groupement méthoxy puis par conjugaison. Parmi les six métabolites identifiés, seul le composé déméthylé non conjugué se lie aux récepteurs β_2 . Toutefois, ce métabolite n'est pas détectable dans le plasma après inhalation chronique de la dose thérapeutique recommandée ou de doses jusqu'à 4-fois supérieures. Les isoenzymes CYP2C9 et CYP2C8 du cytochrome P450 et, dans une moindre mesure, l'isoenzyme CYP3A4, sont impliquées dans la O-déméthylation de l'*olodatérol*, tandis qu'il a été montré 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 chez des volontaires sains a été de 880 ml/min. Le tiotropium administré par voie intraveineuse est principalement excrété sous forme inchangée dans l'urine (74 %). Après inhalation chez des patients atteints de 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 dépasse le taux de filtration glomérulaire, ce qui indique une sécrétion active dans l'urine. La demi-vie efficace du tiotropium après inhalation par des patients atteints de 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 cela est attendu de tous les médicaments excrétés principalement par voie rénale, l'âge avancé était associé à une diminution de la clairance rénale du tiotropium de 347 ml/min chez des patients atteints de BPCO âgés de < 65 ans jusqu'à 275 ml/min chez les patients atteints de BPCO âgés de ≥ 65 ans. Cette variation n'a pas entraîné d'augmentation correspondante de l'ASC_{0-6,ss} ni des valeurs de la C_{max,ss}.

Olodatérol: Une méta-analyse pharmacocinétique effectuée sur les données de deux études cliniques contrôlées ayant inclus 405 patients atteints de BPCO et de 296 patients atteints d'asthme a montré qu'il n'était pas nécessaire d'effectuer un ajustement posologique à cause des effets de l'âge, du sexe et du poids sur l'exposition systémique à l'*olodatérol*.

Origine ethnique

Olodatérol: Une comparaison des données pharmacocinétiques dans les études avec l'*olodatérol* et entre les études avec l'*olodatérol* a révélé une tendance à une exposition systémique plus élevée chez les sujets japonais et originaires d'autres pays asiatiques par rapport aux sujets caucasiens. Il n'a pas été identifié de problème de sécurité d'emploi dans les études cliniques avec l'*olodatérol* incluant des sujets caucasiens et asiatiques jusqu'à un an de traitement avec *olodatérol* RESPIMAT à des doses allant jusqu'à deux fois la dose thérapeutique préconisée.

Insuffisance rénale

Tiotropium: L'administration 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/min) a entraîné une légère augmentation de l'ASC_{0-6,ss} (entre 1,8 et 30% d'augmentation) et une valeur similaire de la C_{max,ss} par rapport aux patients présentant une fonction rénale normale (ClCr > 80 ml/min). Chez les sujets présentant une insuffisance rénale modérée à sévère (ClCr < 50 ml/min), 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 C_{max}) par rapport à des sujets présentant une fonction rénale normale, ce qui a été confirmé par des observations effectuées après une inhalation de 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 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 sur l'élimination de l'olodatérol ou sur sa liaison aux protéines plasmatiques de l'olodatérol entre les sujets atteints d'insuffisance hépatique légère ou modérée et des sujets témoins sans insuffisance hépatique. Il n'y a pas d'étude chez des sujets atteints d'insuffisance hépatique sévère.

5.3 Données de sécurité préclinique

Tiotropium + olodatérol

Au cours des études précliniques, des effets ont été observés avec l'association tiotropium et olodaterol seulement à des niveaux d'exposition considérés comme suffisamment supérieurs à l'exposition maximale chez l'homme, conduisant à une faible pertinence clinique en thérapeutique humaine.

Tiotropium

Les études menées sur le pouvoir génotoxique et cancérogène n'ont révélé aucun risque particulier pour l'Homme.

Des effets nocifs sur la gestation, le développement embryofœtal, la mise bas ou le développement postnatal n'ont pu être mis en évidence qu'à des niveaux posologiques toxiques pour la mère. Le bromure de tiotropium n'a pas été tératogène chez le rat ou chez le lapin. Des changements respiratoires (irritation) ou urogénitaux (prostatite) et une reprotoxicité ont été observés à des expositions locales ou systémiques plus de cinq fois supérieures à l'exposition thérapeutique.

Olodatérol

Les études de génotoxicité et de carcinogenèse n'ont révélé aucun risque particulier chez l'homme. Il a été observé une augmentation de l'incidence des léiomyomes mésovariens chez le rat et une augmentation des léiomyomes 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 β_2 . A ce jour, les agonistes β_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 (ASC₀₋₂₄) à la dose de 5 microgrammes). Chez des lapines NZW gravides, la dose de 2 489 microgrammes/kg/jour administrée en inhalation de l'olodatérol (correspondant à une exposition approximativement 7130 fois l'exposition humaine à la dose de 5 microgrammes en terme d'ASC₀₋₂₄) a entraîné une toxicité

foetale caractéristique de la stimulation du récepteur β -adrénergique : 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 en inhalation (environ 1 353 fois la dose de 5 microgrammes en terme 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
Durée de conservation de la cartouche en cours d'utilisation: 3 mois.
Durée de conservation de l'inhalateur après insertion de la cartouche: 1 an.
Utilisation recommandée: 6 cartouches par inhalateur.

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

6.4 Précautions particulières de conservation

Ne pas congeler.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Type et matériel de conditionnement directement en contact avec le médicament:
Solution en cartouche de polyéthylène/polypropylène comprenant un bouchon de polypropylène muni d'un joint d'étanchéité intégré en silicone. La cartouche est incluse dans un cylindre d'aluminium.
Chaque cartouche contient 4 mL de solution à inhaler.

Présentations et dispositifs fournis:

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

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

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

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

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

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

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

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

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

Belgique : BE475093

Luxembourg : 2015120248

- 0799984: 1 inhalateur Respimat réutilisable et 1 cartouche
- 0800004: 1 inhalateur Respimat réutilisable et 3 cartouches
- 0874056: 1 cartouche
- 0874073: 3 cartouches

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

Date de première autorisation: 22.06.2015

Date de dernier renouvellement: 25.03.2020

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE /DATE D'APPROBATION DU TEXTE

12/2024