

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Spiriva 18 microgrammes poudre pour inhalation en gélule

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque gélule contient 22,5 microgrammes de bromure de tiotropium monohydraté équivalant à 18 microgrammes de tiotropium.

La dose délivrée (c'est-à-dire la quantité de produit sortant de l'embout buccal du dispositif HandiHaler) est de 10 microgrammes de tiotropium.

Excipient à effet notoire :

Chaque capsule 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 impression du code du produit TI 01 et du logo de la firme à l'extérieur des gélules.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Spiriva est un bronchodilatateur indiqué comme traitement d'entretien pour soulager les symptômes des patients souffrant de bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO).

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Ce médicament est destiné uniquement à la voie inhalée.

La posologie recommandée de bromure de tiotropium est l'inhalation du contenu d'une gélule une fois par jour, à la même heure, à l'aide du dispositif HandiHaler.

La dose recommandée ne doit pas être dépassée.

Les gélules de Spiriva sont uniquement destinées à l'inhalation et non à la prise orale.

Les gélules de Spirivane doivent pas être avalées.

Spirivadoit uniquement être inhalé à l'aide du dispositif HandiHaler.

Populations particulières

Le bromure de tiotropium peut être utilisé chez les sujets âgés à la dose recommandée.

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.

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

L'utilisation dans la population pédiatrique (moins de 18 ans) n'est pas justifiée dans l'indication mentionnée dans la rubrique 4.1.

Mucoviscidose

La sécurité et l'efficacité de Spiriva 18 microgrammes chez les enfants et les adolescents n'ont pas été évaluées. Aucune donnée n'est disponible.

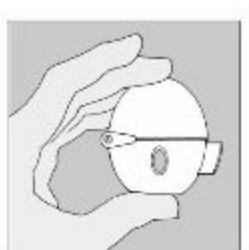
Mode d'administration

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

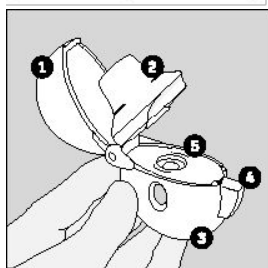
Le dispositif HandiHaler ne doit pas être utilisé pour prendre un autre médicament. Ce dispositif est destiné à un seul patient pour un usage multiple. Pour une administration correcte du médicament, le médecin ou un autre professionnel de santé devra éduquer le patient au bon usage du dispositif.

Instructions pour la manipulation et l'utilisation:

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

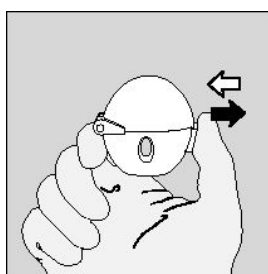


Suivez toujours scrupuleusement les instructions de votre médecin pour utiliser Spiriva. Après la première utilisation vous pouvez utiliser ce dispositif pendant un an pour prendre Spiriva.

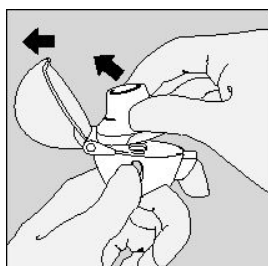


Le dispositif HandiHaler

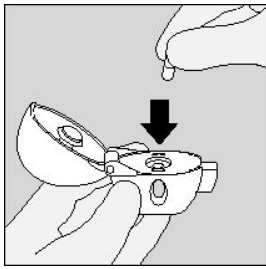
1. Capuchon protecteur
2. Embout buccal
3. Base
4. Bouton-perforateur
5. Chambre centrale



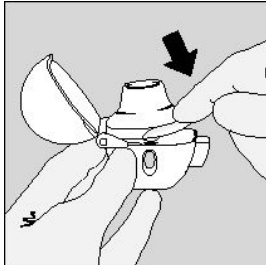
1. Pour libérer le capuchon protecteur, enfoncez le bouton complètement, puis relâchez-le.



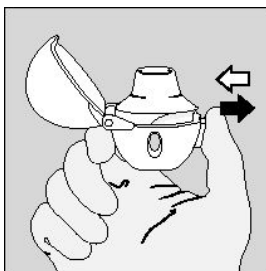
2. Relevez complètement le capuchon protecteur en le tirant vers le haut, ensuite ouvrez l'embout buccal en le tirant vers le haut.



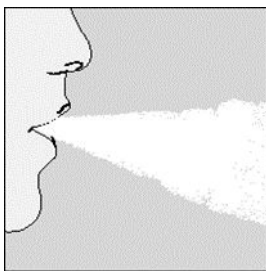
3. Prenez une gélule de Spiriva de la plaquette (uniquement juste avant l'utilisation, voir l'instruction « Manipulation de la plaquette») et placez-la dans la chambre centrale (5), conformément à l'illustration. La façon dont la gélule est placée dans la chambre centrale importe peu.



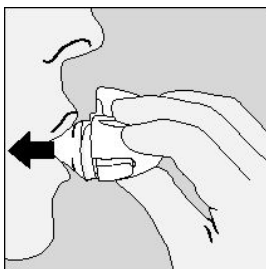
4. Refermez l'embout buccal, **jusqu'à ce que vous entendiez un clic**, et laissez le capuchon protecteur ouvert.



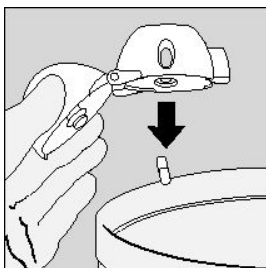
5. Tenez le dispositif HandiHaler verticalement, l'embout buccal dirigé vers le haut et enfoncez complètement le bouton d'une seule pression, puis relâchez. Ceci perforé la gélule et libère le médicament que vous inhalerez lorsque vous inspirez.



6. Expirez à fond.
Important: ne jamais expirer dans l'embout buccal.

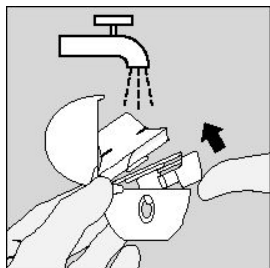


7. Portez le HandiHaler à votre bouche et refermez fermement les lèvres autour de l'embout buccal. Maintenez la tête droite et inspirez lentement et profondément, à un rythme toutefois suffisant pour que vous entendiez ou sentiez la gélule vibrer. Inspirez jusqu'à remplir complètement vos poumons, puis retenez votre respiration aussi longtemps que vous le pouvez et ôtez le dispositif HandiHaler de votre bouche. Reprenez une respiration normale et répétez une fois les étapes 6 et 7, ce qui videra totalement la gélule de son contenu.



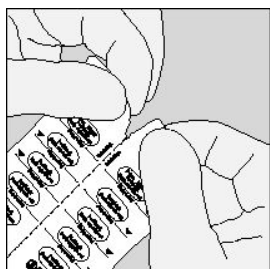
8. Ouvrez à nouveau l'embout buccal. Faites tomber la gélule et jetez-la. Refermez l'embout buccal et le capuchon protecteur pour conserver votre dispositif HandiHaler.

Nettoyage du HandiHaler

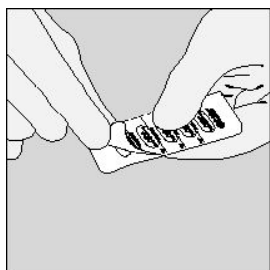


Nettoyez votre HandiHaler une fois par mois. Ouvrez le capuchon protecteur et l'embout buccal, puis ouvrez la base en soulevant le bouton perforateur. Rincez complètement l'inhalateur à l'eau chaude pour enlever toute poudre restante. Séchez soigneusement le HandiHaler en absorbant l'excès d'eau sur une serviette en papier puis laissez sécher à l'air, en laissant l'embout buccal, le capuchon protecteur et la base ouverts. Cette opération de séchage à l'air prend 24 heures. Nettoyez donc votre HandiHaler immédiatement après l'avoir utilisé pour qu'il soit prêt pour votre dose suivante. Si nécessaire, nettoyez la surface externe de l'embout buccal avec un chiffon humide mais non mouillé.

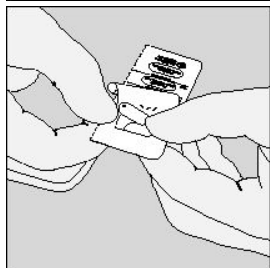
Manipulation de la plaquette



A. Séparez le blister prédécoupé de Spiriva en détachant selon la perforation.



B. Relevez la feuille d'aluminium (**uniquement juste avant l'utilisation**) jusqu'à ce qu'une seule gélule devienne complètement visible. Si une seconde gélule est exposée à l'air par inadvertance, celle-ci doit être jetée.



C. Sortez la gélule.

Les gélules de Spiriva ne contiennent qu'une petite quantité de poudre et sont donc seulement 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, traitement bronchodilatateur d'entretien à une prise par jour, ne doit pas être utilisé comme traitement initial des épisodes aigus de bronchospasme, c'est-à-dire pas en traitement de secours.

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

Compte tenu de son action anticholinergique, le bromure de tiotropium doit être utilisé avec prudence en cas de glaucome à angle fermé, d'hyperplasie de la prostate ou d'obstruction du col de la vessie (voir rubrique 4.8).

Les médicaments administrés par inhalation sont susceptibles de déclencher un bronchospasme dû à la voie d'administration.

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.

Etant donné que les concentrations plasmatiques augmentent avec une diminution de la fonction rénale chez les patients atteints d'insuffisance rénale modérée à sévère (clairance de la créatinine ≤ 50 ml/min), le bromure de tiotropium ne devrait être utilisé que si le bénéfice attendu dépasse le risque potentiel. A ce jour, il n'y a pas d'expérience à long terme chez les patients souffrant d'insuffisance rénale sévère (voir rubrique 5.2.).

Les patients devront être mis en garde contre les conséquences d'un contact de la poudre avec les yeux, telles que: déclenchement ou aggravation d'un glaucome à angle fermé, douleur ou gêne oculaire, flou visuel passager, halos ou images colorées associés à une rougeur oculaire due à une congestion des conjonctives et un oedème de la cornée. Si une combinaison quelconque de ces symptômes oculaires apparaissait, les patients devraient interrompre immédiatement l'utilisation du bromure de tiotropium et consulter immédiatement un médecin.

La sécheresse buccale, telle qu'observée avec les traitements anticholinergiques, peut à long terme être associée à des caries dentaires.

La posologie du bromure de tiotropium ne doit pas être supérieure à une prise par jour (voir paragraphe 4.9.).

Spiriva gélules contient 5,5 mg de lactose monohydraté. Cette quantité ne provoque habituellement pas de problème 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'interaction

Bien qu'aucune étude formelle concernant les interactions médicamenteuses n'ait été effectuée, le bromure de tiotropium sous forme de poudre pour inhalation a été utilisé en même temps que d'autres médicaments sans preuve clinique d'interactions médicamenteuses. Ces médicaments incluaient des bronchodilatateurs sympathomimétiques, des méthylxanthines, des corticoïdes oraux et inhalés, couramment utilisés pour le traitement des BPCO.

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 et 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 est 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 une substance 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.

Fécondité

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

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

Aucune étude des effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'a été effectuée. La survenue d'étourdissements, d'une vision trouble ou de céphalées peut influencer l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Un grand nombre des événements indésirables mentionnés peuvent être attribués à l'action anticholinergique de Spiriva.

Tableau résumé des effets indésirables

Les fréquences attribuées aux effets indésirables dont la liste figure ci-dessous sont basées sur les taux d'incidence bruts des réactions médicamenteuses indésirables (c'est-à-dire des événements attribués au tiotropium) observées dans le groupe du tiotropium (9.647 patients) et survenues au cours de 28 études cliniques groupées, contrôlées versus placebo, pendant des périodes de traitement comprises entre quatre semaines et 4 ans.

La fréquence est définie selon la convention en matière de fréquence comme suit : Très fréquent ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$) ; peu fréquent ($\geq 1/1.000$ à $< 1/100$) ; rare ($\geq 1/10.000$ à $< 1/1.000$) ; très rare ($< 1/10.000$) ; non déterminée (ne peut être estimée sur la base des données cliniques disponibles).

<u>Système classe organe / Terme MedDRA recommandé</u>	<u>Fréquence</u>
<i><u>Troubles du métabolisme et de la nutrition</u></i>	
Déshydratation	Non déterminée
<i><u>Affections du système nerveux</u></i>	
Etourdissements	Peu fréquents
Céphalées	Peu fréquentes
Troubles du goût	Peu fréquents
Insomnie	Rare
<i><u>Affections oculaires</u></i>	
Vision trouble	Peu fréquente
Glaucome	Rare

Augmentation de la pression intraoculaire	Rare
<u>Affections cardiaques</u>	
Fibrillation auriculaire	Peu fréquente
Tachycardie supra-ventriculaire	Rare
Tachycardie	Rare
Palpitations	Rare
<u>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales</u>	
Pharyngite	Peu fréquente
Dysphonie	Peu fréquente
Toux	Peu fréquente
Bronchospasme	Rare
Epistaxis	Rare
Laryngite	Rare
Sinusite	Rare
<u>Affections gastro-intestinales</u>	
Sécheresse buccale	Fréquente
Reflux gastro-oesophagien	Peu fréquent
Constipation	Peu fréquente
Candidose oropharyngée	Peu fréquente
Obstruction intestinale, y compris iléus paralytique	Rare
Gingivite	Rare
Glossite	Rare
Dysphagie	Rare
Stomatite	Rare
Nausée	Rare
Caries dentaires	Non déterminée
<u>Affections de la peau et du tissu sous-cutané,</u>	
<u>affections du système immunitaire</u>	
Eruption cutanée	Peu fréquente
Urticaire	Rare
Prurit	Rare
Hypersensibilité (y compris réactions d'hypersensibilité immédiate)	Rare
Oedème de Quincke	Rare
Réaction anaphylactique	Non déterminée
Infection de la peau, ulcère de la peau	Non déterminée
Sécheresse de la peau	Non déterminée
<u>Affections musculo-squelettiques et systémiques</u>	
Gonflement articulaire	Non déterminée
<u>Affections du rein et des voies urinaires</u>	
Dysurie	Peu fréquente
Rétention urinaire	Peu fréquente
Infection du tractus urinaire	Rare

Description d'effets indésirables sélectionnés

Dans les essais cliniques contrôlés, les effets indésirables fréquemment observés ont été des effets indésirables de type anticholinergique comme la sécheresse buccale qui est survenue chez approximativement 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 généralement attribués aux effets anticholinergiques comprennent le glaucome, la constipation et l'obstruction intestinale, y compris l'iléus paralytique, ainsi que la 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:

Belgique

Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé - Division Vigilance

Avenue Galilée 5/03 - 1210 Bruxelles

Site internet: www.notifieruneffetindesirable.be

e-mail: adr@afmps.be

Luxembourg

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

Site internet : www.guichet.lu/pharmacovigilance

4.9 Surdosage

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

Cependant, l'inhalation d'une dose unique jusqu'à 340 microgrammes de bromure de tiotropium n'a été suivie d'aucun effet indésirable anticholinergique systémique chez des volontaires sains. En outre, aucun effet indésirable significatif, à part la sécheresse buccale, n'a été observé après 7 jours d'administration de doses de bromure de tiotropium jusqu'à 170 microgrammes chez des volontaires sains. On n'a observé aucun effet indésirable significatif dans une étude avec doses multiples réalisée chez des patients atteints de BPCO, recevant des doses journalières maximales de 43 microgrammes de bromure de tiotropium pendant quatre semaines.

En cas d'ingestion accidentelle de gélules de bromure de tiotropium, l'intoxication aiguë est improbable en raison 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, à longue durée d'action, souvent désigné en médecine clinique par l'appellation "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 M₁ à M₅. Dans les voies aériennes, le bromure de tiotropium inhibe de façon réversible et compétitive les récepteurs M₃, ce qui se traduit par une relaxation. L'effet est dose-dépendant et dure plus de 24 heures. La longue durée d'action est probablement due à la dissociation très lente des récepteurs M₃, la demi-vie de dissociation étant significativement plus longue que celle observée avec l'ipratropium. Anticholinergique N-quaternaire, le bromure de tiotropium présente une (broncho-) sélectivité locale lorsqu'il est administré par inhalation; dès lors, sa marge thérapeutique est acceptable avant que des effets anticholinergiques systémiques n'apparaissent.

Effets pharmacodynamiques

La bronchodilatation est principalement due à un effet local (sur les voies aériennes) et non pas à un effet systémique.

La dissociation des récepteurs M₂ est plus rapide que celle des récepteurs M₃, ce qui a révélé, dans les études fonctionnelles in vitro, une sélectivité supérieure (contrôlée de façon cinétique) pour les sous-types de récepteurs de type M₃ par rapport à M₂. Cette forte puissance de liaison et la lente dissociation des récepteurs expliquent cliniquement une bronchodilatation significative et de longue durée chez les patients atteints de BPCO.

Electrophysiologie cardiaque

Électrophysiologie: Lors d'une étude spécifique de l'intervalle électrocardiographique QT chez 53 volontaires sains, Spiriva administré à raison de 18 mcg et 54 mcg (soit trois fois la dose thérapeutique) pendant 12 jours n'a pas significativement prolongé cet intervalle.

Efficacité et sécurité clinique

Le programme de développement clinique comprend quatre études d'un an et deux de 6 mois, toutes randomisées et en double aveugle, portant sur un total de 2663 patients, dont 1308 ont reçu le bromure de tiotropium. Parmi les études d'un an, deux ont été contrôlées contre placebo et deux comportaient un témoin actif (ipratropium), alors que les deux études de 6 mois étaient contrôlées contre salmétérol et placebo. Ces études ont inclus des mesures de la fonction pulmonaire et de paramètres cliniques tels que dyspnée, exacerbations et qualité de vie en rapport avec l'état de santé.

Fonction pulmonaire

Le bromure de tiotropium en dose unique journalière a permis d'obtenir une amélioration significative de la fonction pulmonaire [volume expiratoire maximal forcé en une 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, une bronchodilatation majeure étant observée 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. Les effets bronchodilatateurs du bromure de tiotropium se sont maintenus pendant l'année complète d'administration sans épuisement de l'effet.

Une étude clinique randomisée, contrôlée contre placebo, réalisée chez 105 patients atteints de BPCO, a démontré le maintien de la bronchodilatation pendant la totalité de l'intervalle de 24 heures entre deux prises, comparativement au placebo, 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.

L'impact de l'amélioration de la dyspnée sur la tolérance à l'effort a été étudié dans deux essais cliniques randomisés, en double aveugle, contrôlés par 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 liée à la santé 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 (plus de 4 unités) était de 10,9% plus importante que le placebo (59, 1% dans le groupe Spiriva contre 48,2% dans le groupe placebo (p=0,029)). La différence moyenne entre les groupes a été de 4,19 unités (p=0,001 ; intervalle de confiance: 1,69 – 6,68). L'amélioration des sous domaines du score SGRQ était de 8,19 unités pour "symptômes", 3,91 unités pour "activité" et 3,61 unités pour "impact sur la vie quotidienne". L'amélioration de chacun de ces sous domaines était statistiquement significative.

Exacerbations de BPCO

Dans un essai clinique randomisé, en double aveugle, contrôlé versus placebo chez 1829 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 7.376 patients atteints de BPCO et ayant des antécédents d'exacerbations durant l'année précédente.

Tableau 1: Résumé des critères d'évaluation des exacerbations

Critères d'évaluation	Spiriva 18 microgrammes (HandiHaler) N= 3.707	Salmétérol 50 microgrammes (inhalateur doseur pressurisé) N=3.669	Risque (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 1^{er} quartile de patients. Le délai a été analysé en utilisant le modèle de régression à effet proportionnel (Cox) avec comme covariables le centre (regroupé) et le traitement ; le risque se réfère au hazard ratio.

[§] Le délai a été analysé en utilisant le modèle de régression à effet proportionnel (Cox) avec comme covariables le centre (regroupé) et le traitement ; le risque se réfère au hazard ratio. Le délai (en jours) pour le 1^{er} quartile de patients ne peut pas être calculé du fait d'un nombre de patients avec une exacerbation sévère trop faible.

* Le nombre de patients avec des événements a été analysé par le test de Cochran-Mantel-Haenszel, stratifié par centre regroupé ; le risque fait référence au hazard ratio.

En comparaison au salmétérol, le délai de survenue de la première exacerbation a été augmenté avec Spiriva (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 ; p<0,001). Spiriva a également augmenté le délai de survenue de la première exacerbation sévère (nécessitant une hospitalisation) (Hazard ratio =0,72 ; IC 95% : 0,61 à 0,85 ; p<0,001).

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 5993 patients randomisés (3006 dans le groupe placebo et 2987 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%, p<0,001). 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 (5694 patients recevant Spiriva HandiHaler ; 5711 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 donné une exemption concernant l'obligation de fournir des résultats d'études réalisées avec Spiriva dans tous les sous-groupes de la population pédiatrique atteints de BPCO et de mucoviscidose (voir rubrique 4.2 sur l'utilisation pédiatrique).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

a) Généralités

Le bromure de tiotropium est un ammonium quaternaire non chiral, peu soluble dans l'eau, administré par inhalation de poudre sèche. Après inhalation, la majorité de la dose délivrée s'accumule généralement dans le système digestif et, dans une moindre mesure, dans l'organe cible, c'est-à-dire 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 du principe actif après 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 5-7 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.

Métabolisme: le métabolisme du bromure de tiotropium est faible. Chez de jeunes volontaires sains, l'excrétion urinaire de la substance non métabolisée a atteint 74 % de la dose après une administration intraveineuse. L'ester du bromure de tiotropium est clivé, de façon non 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 sous la dépendance 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 révèlent que la voie enzymatique peut être inhibée par les inhibiteurs du CYP 2D6 (et 3A4), la quinidine, le kétoconazole et le gestodène. Les iso-enzymes CYP 2D6 et 3A4 sont donc impliquées dans la voie métabolique responsable de l'élimination d'une petite partie de la dose. Même à des concentrations supra-thérapeutiques, le bromure de tiotropium n'inhibe pas les iso-enzymes CYP 1A1, 1A2, 2B6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 ou 3A dans les microsomes hépatiques d'origine humaine.

Élimination: 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, avec une variabilité interindividuelle de 22%. 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 excrété sous forme inchangée par voie urinaire dans les 24h, le reste correspondant principalement à du produit non absorbé au niveau digestif et éliminé par voie fécale. La clairance rénale de tiotropium est supérieure à la clairance de la créatinine, ce qui indique une sécrétion urinaire. Après inhalation chronique une fois par jour chez des patients souffrant de BPCO, l'état d'équilibre pharmacocinétique a été atteint au 7^{ème} jour, sans accumulation par la suite.

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

c) Caractéristiques pharmacocinétiques dans des populations particulières :

Sujet âgé: comme on peut s'y attendre avec tous les médicaments principalement excrétés par voie rénale, la clairance rénale de 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'AUC_{0-6 h} 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 (CLCR 50-80 ml/min) a entraîné des valeurs d'AUC_{0-4h} légèrement supérieures (de 1,8 à 30%) et des valeurs de C_{max,SS} similaires par rapport aux patients présentant une fonction rénale normale (CLCR > 80 ml/min).

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

Insuffisance hépatique : l'insuffisance hépatique ne devrait pas avoir d'influence notable sur la pharmacocinétique de tiotropium, dans la mesure où il est essentiellement éliminé par voie rénale (74% chez le jeune volontaire sain) et métabolisé par simple clivage non enzymatique des liaisons esters en produits pharmacologiquement inactifs.

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

Pédiatrie : voir rubrique 4.2.

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

Il n'existe aucune relation directe entre la pharmacocinétique et la pharmacodynamie.

5.3 Données de sécurité précliniques

De nombreux effets observés dans les études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, de toxicité en administration répétée et des fonctions de reproduction peuvent s'expliquer par les propriétés anticholinergiques du bromure de tiotropium. Chez l'animal, on a ainsi observé une diminution de la consommation de nourriture, une réduction de la prise de poids, de la sécheresse buccale et nasale, une réduction de la sécrétion de larmes et de salives, de la mydriase et une augmentation du rythme cardiaque. D'autres effets notables ont été enregistrés 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.

On a observé des effets délétères sur la gestation, le développement embryo-foetal, la parturition ou le développement post-natal qu'à des doses toxiques pour les mères. Le bromure de tiotropium n'a pas induit d'effets tératogènes chez le rat et le lapin. Dans une étude générale sur la reproduction et la fécondité des rats, aucun effet indésirable sur la fécondité ou le comportement pour l'accouplement n'a été observé chez les parents traités et leur descendance, quelque soit le dosage. Les effets sur l'appareil respiratoire (irritation) et uro-génitale (prostatite), ainsi que des effets délétères sur la reproduction ont été observés après administration locale ou systémique de doses cinq fois supérieures à la dose thérapeutique. Les études de génotoxicité et de 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

Ne pas conserver 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

Plaquettes aluminium/PVC/aluminium contenant 10 gélules.

Le HandiHaler est un dispositif inhalateur en matière plastique acrylonitrile butadiène styrène (ABS) et en acier inoxydable, permettant l'inhalation d'une dose unique. La chambre pour la gélule est en matière plastique méthacrylate de méthyle-acrylonitrile-butadiène-styrène (MABS) ou polycarbonate (PC).

Tailles des conditionnements et dispositifs fournis:

- Boîte en carton contenant 30 gélules (3 plaquettes)
- Boîte en carton contenant 60 gélules (6 plaquettes)
- Boîte en carton contenant 90 gélules (9 plaquettes)
- Boîte en carton contenant le dispositif HandiHaler et 10 gélules (1 plaquette)
- Boîte en carton contenant le dispositif HandiHaler et 30 gélules (3 plaquettes)
- Conditionnement hospitalier: paquet contenant 5 boîtes en carton de 30 gélules plus le dispositif HandiHaler
- Conditionnement hospitalier: paquet contenant 5 boîtes en carton de 60 gélules.

Il existe aussi une boîte contenant un dispositif HandiHaler.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6. Précautions particulières d'élimination

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 D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

BE236047

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

- A. Date de première autorisation: 06/05/2002
- B. Date de dernier renouvellement: 09/12/2016

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE