

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Tiotraxa 7 microgrammes/dose poudre pour inhalation en gélule

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque gélule contient du bromure de tiotropium anhydre équivalent à 8,8 microgrammes de tiotropium.

La dose délivrée (c'est-à-dire la quantité de produit sortant de l'embout buccal) est de 7,0 microgrammes de tiotropium.

Excipient à effet notoire :

Chaque gélule contient 22 mg de lactose.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Poudre pour inhalation en gélule.

Gélules transparente contenant une poudre blanche à blanc cassé.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Le tiotropium est un bronchodilatateur indiqué chez l'adulte 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 Vertical-Haler®.

La dose recommandée ne doit pas être dépassée.

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

Les gélules de bromure de tiotropium ne doivent pas être avalées.

Le bromure de tiotropium doit uniquement être inhalé à l'aide du Vertical-Haler® fourni dans l'emballage (voir rubrique 6.6).

La dose délivrée par une seule gélule (7 microgrammes de tiotropium) est suffisante et est la dose standard du traitement avec Tiotraxa.

Populations particulières :

Les sujets âgés peuvent utiliser le bromure de tiotropium à la dose recommandée.

Les patients atteints d'insuffisance rénale peuvent utiliser le bromure de tiotropium 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.

Les patients atteints d'insuffisance hépatique peuvent utiliser le bromure de tiotropium à la dose recommandée (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.

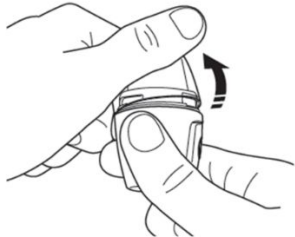
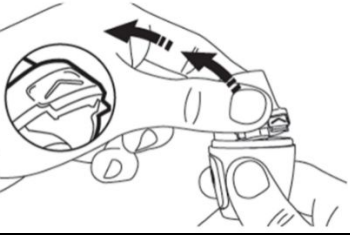

Mucoviscidose

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

Mode d'administration

Pour une administration correcte du médicament, le patient doit être formé à l'utilisation de l'inhalateur par le médecin ou par d'autres professionnels de la santé.

Instructions pour la manipulation et l'utilisation

	1. Tenez le Vertical-Haler® et retirez le capuchon en le tirant vers le haut pour exposer l'embout buccal.
	2. Tenez la base de l'inhalateur et ouvrez l'embout buccal en le tirant vers le haut (pousser la zone marquée "□" vers le haut).
	3. Prenez une gélule de Tiotraxe du flacon juste avant l'utilisation et refermez bien le flacon. Placez la gélule dans la chambre centrale comme illustré. Vérifiez que la gélule est correctement placée dans le compartiment.

	<p>4. Fermez l'embout buccal jusqu'à ce que vous entendiez un clic.</p>
	<p>5. Tenez l'inhalateur avec l'embout buccal vers le haut et enfoncez complètement le bouton d'une seule pression, puis relâchez le bouton. Ceci perce la gélule et libère le médicament lorsque vous inspirez.</p>
	<p>6. Tenez le Vertical-Haler® loin de votre bouche et expirez à fond pour vider l'air de vos poumons. Ne soufflez jamais dans l'inhalateur.</p>
	<p>7. Placez l'embout buccal dans votre bouche et gardez votre tête droite. Refermez fermement les lèvres autour de l'embout buccal. Ne poussez pas sur le bouton. Inhalez rapidement et le plus profondément possible jusqu'à remplir vos poumons. Durant l'inhalation, vous entendrez ou sentirez la gélule vibrer.</p> <p>Retenez votre respiration aussi longtemps que vous le pouvez et en même temps ôtez le Vertical-Haler® de votre bouche. Reprenez une respiration normale. Répétez une fois les étapes 6 et 7, ce qui videra totalement la gélule de son contenu.</p>
	<p>8. Après utilisation, ouvrez l'embout buccal et tenez l'inhalateur vers le bas pour retirer la gélule du compartiment. Refermez l'embout buccal et remettez le capuchon. Cela permettra de le garder propre et sec.</p> <p>Jetez le Vertical-Haler® 6 mois après sa première utilisation.</p>

Instruction de nettoyage

Nettoyez le Vertical-Haler® une fois par mois. Ouvrez le capuchon et l'embout buccal. Rincez complètement l'inhalateur à l'eau chaude pour enlever toute poudre restante. Séchez-le soigneusement en absorbant l'excès d'eau sur une serviette en papier puis laissez sécher à l'air, en laissant l'embout buccal et le capuchon ouverts.

Cette opération de séchage à l'air prend 24 heures, nettoyez-le donc immédiatement après l'avoir utilisé et il sera prêt pour votre dose suivante. Si nécessaire, nettoyez la surface externe de l'embout buccal avec un chiffon humide mais non mouillé.

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 conditions 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 doit 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 rubrique 4.9.).

Ce médicament contient du lactose. Les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit total en lactase ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose (maladies héréditaires rares) ne doivent pas prendre ce médicament. L'excipient lactose monohydrate peut contenir des petites quantités de protéine de lait qui peuvent entraîner des réactions allergiques.

Afin d'assurer une administration correcte du médicament, le patient doit être formé à l'utilisation de l'inhalateur par un médecin ou autre professionnel de la santé.

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

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 dans le traitement de la 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 donc 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 Tiotraxe 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 Tiotraxe 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 Tiotraxe doit être prise en tenant compte du bénéfice de l'allaitement chez l'enfant et du bénéfice du traitement par Tiotraxe chez la femme.

Fertilité

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

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

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 Tiotraxe.

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 4 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 pas être estimée sur la base des données cliniques disponibles).

Système classe organe / Terme MedDRA recommandé	Fréquence
<u>Troubles du métabolisme et de la nutrition</u>	
Déshydratation	Non déterminée
<u>Affections du système nerveux</u>	
Etourdissements	Peu fréquents
Céphalées	Peu fréquentes
Troubles du goût	Peu fréquents
Insomnie	Rare
<u>Affections oculaires</u>	
Vision trouble	Peu fréquente
Glaucome	Rare
Augmentation de la pression intraoculaire	Rare
<u>Affections cardiaques</u>	
Fibrillation auriculaire	Peu fréquente
Tachycardie supraventriculaire	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, 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

www.afmps.be

Division Vigilance

Site internet: www.notifieruneffetindesirable.be

e-mail: adr@fagg-afmps.be

Luxembourg

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

Site internet : www.guichet.lu/pharmacovigilance

4.9 Surdosage

L'administration de doses élevées de bromure de tiotropium peut déclencher l'apparition de signes et symptômes 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 4 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, le bromure de tiotropium administré à raison de 18 microgrammes et 54 microgrammes (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), 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 BPCO modérée à sévère. Lors de ces essais, un traitement de 6 semaines avec le bromure de tiotropium 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, le bromure de tiotropium 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 le bromure de tiotropium 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 bromure de tiotropium 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 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'hospitalisations dues 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 le bromure de tiotropium 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	Tiotropium 18 microgrammes (Handihaler®) ¹ N = 3.707	Salmétérol 50 microgrammes (HFA pMDI) N = 3.669	Risque (95% IC)	Valeur de p
Délai (jours) de survenue de la	187	145	0,83 (0,77-0,90)	<0,001

première exacerbation†				
Délai de survenue de la première exacerbation sévère (nécessitant une hospitalisation)§	-	-	0,72 (0,61-0,85)	<0,001
Patients avec ≥ 1 exacerbation, n (%)*	1.277 (34,4)	1.414 (38,5)	0,90 (0,85-0,95)	<0,001
Patients avec ≥ 1 exacerbation sévère (nécessitant une hospitalisation), n (%)*	262 (7,1)	336 (9,2)	0,77 (0,66-0,89)	<0,001

† Le délai (en jours) se réfère au 1er quartile 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 1er 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.

¹ Tiotropium Handihaler 18 microgrammes poudre pour inhalation libère 10 microgrammes.

En comparaison au salmétérol, le délai de survenue de la première exacerbation a été augmenté avec le bromure de tiotropium (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). Le bromure de tiotropium 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 bromure de tiotropium), 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 bromure de tiotropium 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 le bromure de tiotropium 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 du bromure de tiotropium poudre à inhaler et du bromure de tiotropium solution à inhaler (5694 patients recevant du bromure de tiotropium poudre à inhaler; 5711 patients recevant du bromure de tiotropium solution à inhaler). 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 le bromure de tiotropium poudre à inhaler et le bromure de tiotropium solution à inhaler (risque relatif (bromure de tiotropium poudre à inhaler / bromure de tiotropium solution à inhaler) 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 le bromure de tiotropium poudre à inhaler et de 756 jours pour le bromure de tiotropium solution à inhaler.

L'effet bronchodilatateur du bromure de tiotropium poudre à inhaler a été maintenu pendant 120 semaines, et a été similaire à celui du bromure de tiotropium solution à inhaler. La différence moyenne du VEMS résiduel pour le bromure de tiotropium poudre à inhaler versus le bromure de tiotropium solution à inhaler a été de 0.010L (IC à 95% : -0,018 à 0,038 ml).

Dans l'étude clinique post-commercialisation comparant le bromure de tiotropium solution à inhaler et le bromure de tiotropium poudre à inhaler, la mortalité toutes causes (incluant le suivi du statut vital) a été similaire (risque relatif bromure de tiotropium poudre à inhaler / bromure de tiotropium solution à inhaler 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 le bromure de tiotropium 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 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.

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. 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 présente des propriétés pharmacocinétiques linéaires dans l'intervalle thérapeutique quelle que soit la formulation.

c) Caractéristiques 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' $AUC_{0-6,ss}$ ou de la $C_{max,ss}$.

Insuffisance rénale : Après inhalation de la dose quotidienne de tiotropium à l'état d'équilibre chez des patients atteints de BPCO, une insuffisance rénale légère (CL_{CR} 50-80 ml/min) a entraîné des valeurs d' $AUC_{0-6,ss}$ légèrement supérieures (de 1,8 à 30%) et des valeurs de $C_{max,ss}$ similaires par rapport aux patients présentant une fonction rénale normale ($CL_{CR} > 80$ ml/min). Chez les patients atteints de BPCO et présentant une insuffisance rénale modérée à sévère ($CL_{CR} < 50$ ml/min), l'administration intraveineuse de tiotropium a entraîné le doublement de l'exposition totale (augmentation de 82% de l' AUC_{0-4h} et de 52% de la C_{max}) par rapport aux patients présentant une insuffisance rénale normale, ce qui a été confirmé par la mesure des concentrations plasmatiques après inhalation sous forme de poudre sèche.

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 pharmacodynamique.

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 dans la vessie 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 fertilité des rats, aucun effet indésirable sur la fertilité ou le comportement pour l'accouplement n'a été observé chez les parents traités et leur descendance, quel que 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 carcinogénèse n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Contenu de la gélule : Lactose monohydrate et lactose (qui contiennent des protéines de lait)

Enveloppe de la gélule : Hypromellose

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

4 ans

Jeter le dispositif Vertical-Haler® 6 mois après sa première utilisation.

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver dans l'emballage d'origine (flacon dans son sachet en aluminium) à l'abri de l'humidité et de la lumière.

Après ouverture du sachet, conservez le flacon soigneusement fermé à l'abri de l'humidité et de la lumière. Utilisez les gélules dans les 60 jours.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Flacon PEHD fermé par un bouchon à vis en polypropylène contenant un dessiccant intégré. Chaque flacon contient 30 gélules et est fourni dans une boîte contenant un inhalateur composé de pièces en plastique.

Le flacon est conservé dans un sachet en aluminium laminé (polyéthylène-aluminium-polyéthylène téréphtalate) avant d'être placé dans une boîte en carton.

Dispositif d'inhalation d'une dose unique (Vertical-Haler®): l'inhalateur est composé d'une partie principale blanche faite à partir d'acrylonitrile butadiène styrène, les boutons-poussoirs bleus peuvent être fabriqués à partir d'acrylonitrile butadiène styrène ou de styrène acrylonitrile et de copolymère de styrène butadiène. Le capuchon transparent bleu clair peut être en acrylonitrile butadiène styrène ou en polypropylène. Les aiguilles et les ressorts sont en acier inoxydable.

Une boîte contenant 30 gélules (un flacon dans un sachet en aluminium) et un Vertical-Haler®.

Une boîte contenant 60 gélules (deux flacons emballés individuellement dans un sachet en aluminium) et un Vertical-Haler®.

Une boîte contenant 90 gélules (trois flacons emballés individuellement dans un sachet en aluminium) et un Vertical-Haler®.

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

Laboratoires SMB S.A.
Rue de la Pastorale 26-28
1080 Bruxelles
Belgique
Tél. +32 2 411 48 28

8. NUMÉROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

BE662530
LU : 2024070186
• 0963707 (30), 0963711 (60), 0963724 (90)

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

Date de première autorisation: 26/04/2024

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

03/2025

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'AFMPS:
<http://notices.fagg-afmps.be>