

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

TIOTROPIUM BIOGARAN EOLIP 18 microgrammes, poudre pour inhalation en gélule

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Bromure de tiotropium amorphe.....	21,7
microgrammes	
Equivalent à tiotropium.....	18
microgrammes	

Pour une gélule.

La dose délivrée à l'embout buccal de l'inhalateur est de 10 microgrammes de tiotropium.

Excipient à effet notoire :

Chaque gélule contient 5,2 milligrammes de lactose (correspondant à 5,5 milligrammes de lactose monohydraté).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Poudre pour inhalation en gélule.

Gélules incolores et transparentes contenant une petite quantité de poudre blanche pour inhalation, présentant l'inscription « T10 ».

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

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

4.2. Posologie et mode d'administration

Posologie

Ce médicament est destiné à une utilisation par voie inhalée exclusivement.

La posologie recommandée de bromure de tiotropium est l'inhalation du contenu d'une gélule une fois par jour à heure fixe dans la journée à l'aide de l'inhalateur à poudre sèche.

Ne pas dépasser la dose recommandée.

Les gélules de bromure de tiotropium sont destinées à l'inhalation exclusivement, et non à la voie orale. Ne pas avaler les gélules de bromure de tiotropium.

Le bromure de tiotropium est à inhaler uniquement à l'aide de l'inhalateur à poudre sèche MRX003-T10 / EOLIP.

Populations particulières

Sujets âgés

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

Insuffisance rénale

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

Insuffisance hépatique

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

Population pédiatrique

BPCO

Il n'y a pas de justification à l'utilisation dans la population pédiatrique (patients de moins de 18 ans) dans l'indication mentionnée à la rubrique 4.1.

Mucoviscidose

La sécurité et l'efficacité de TIOTROPIUM BIOGARAN EOLIP 18 microgrammes chez les enfants et les adolescents n'ont pas été établies dans cette indication. Aucune étude n'est disponible.

Mode d'administration/Instructions pour la manipulation et l'utilisation

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

L'inhalateur à poudre sèche MRX003-T10 / EOLIP est exclusivement conçu pour l'administration des gélules TIOTROPIUM BIOGARAN EOLIP ; les patients ne doivent pas l'utiliser pour prendre un autre médicament.

La boîte contient les gélules de TIOTROPIUM BIOGARAN EOLIP et, selon les présentations, contient également un inhalateur à poudre sèche (MRX003-T10 / EOLIP). Chaque inhalateur doit être remplacé après l'administration de 180 gélules et, pour cette raison, toutes les boîtes ne contiennent pas un inhalateur. Le dispositif ne doit pas être utilisé s'il présente des signes visibles de détérioration ou s'il reste une gélule à l'intérieur.

L'inhalateur à poudre sèche inclut :

- 1 Capuchon anti-poussière (couvercle supérieur)
- 2 Embout buccal
- 3 Rebord de l'embout buccal
- 4 Base
- 5 Chambre centrale
- 6 Bouton-perforateur
- 7 Prises d'air

La prise de la dose journalière complète du médicament exige 4 étapes principales

Etape 1. Ouverture de l'inhalateur à poudre sèche :

Après avoir sorti l'inhalateur à poudre sèche de son emballage :

- Le capuchon anti-poussière (couvercle supérieur) doit être ouvert en tirant vers le haut.
- Le capuchon anti-poussière (couvercle supérieur) doit être complètement relevé pour découvrir l'embout buccal .
- L'embout buccal doit être relevé en le tirant par le rebord vers le haut pour découvrir la chambre centrale.

Etape 2. Insertion de la gélule dans l'inhalateur à poudre sèche :

Une gélule doit être sortie de la plaquette (juste avant l'utilisation ; la gélule doit être utilisée dans les 30 minutes qui suivent, voir les instructions relatives à la manipulation de la plaquette). La gélule doit être placée dans la chambre centrale de l'inhalateur à poudre sèche. Le sens dans lequel la gélule est placée dans la chambre centrale importe peu.

L'embout buccal doit être bien refermé dans la base jusqu'à entendre un clic. Le capuchon anti-poussière (couvercle supérieur) doit être laissé ouvert.

Etape 3. Perforation de la gélule :

- L'inhalateur à poudre sèche doit être tenu avec l'embout buccal dirigé vers le haut.
- Le bouton-perforateur doit être complètement enfoncé d'une seule pression vers l'intérieur jusqu'à l'arrêt, puis relâché. Ceci perce la gélule et libère le médicament qui sera délivré lors de l'inhalation.
- Le bouton-perforateur ne doit pas être pressé plus d'une fois.
- L'inhalateur doit être tenu en position verticale.
- L'inhalateur à poudre sèche ne doit pas être agité.

Etape 4. Prise de la dose complète journalière (2 inhalations à partir d'une seule gélule) :

Le patient doit expirer à fond en 1 seule fois pour éliminer l'air des poumons.

Important : le patient ne doit pas souffler dans l'inhalateur à poudre sèche.

Le médicament doit être pris lors de l'inspiration suivante :

- La tête du patient doit être maintenue droite et il doit regarder droit devant lui.
- L'inhalateur à poudre sèche doit être porté à la bouche en position horizontale. Les prises d'air ne doivent pas être obstruées.
- Les lèvres doivent être fermement refermées autour de l'embout buccal.
- Le patient doit inspirer lentement et profondément jusqu'à remplir complètement les poumons et entendre et/ou sentir la gélule vibrer (cliqueter).
- La respiration doit être retenue pendant quelques secondes et, en même temps, l'inhalateur à poudre sèche doit être ôté de la bouche.
- Le patient doit reprendre une respiration normale. L'étape 4 doit être répétée une fois, ce qui videra totalement la gélule de son contenu.

Important : le bouton-perforateur ne doit pas être pressé à nouveau.

A retenir : pour obtenir la dose complète du médicament chaque jour, le patient doit inhaler 2 fois la même gélule. Le patient doit expirer à fond avant chaque inspiration à partir de l'inhalateur. Le patient ne doit pas souffler dans l'inhalateur à poudre sèche.

Nettoyage et conservation de l'inhalateur à poudre sèche :

Après la prise de la dose journalière, l'embout buccal doit être ouvert et la gélule usagée doit être jetée à la poubelle.

- Tous les bouts de gélule ou la poudre restante doivent être éliminés en retournant l'inhalateur à poudre sèche et en tapant dessus doucement, mais fermement. L'embout buccal et le capuchon anti-poussière doivent ensuite être refermés.

L'inhalateur à poudre sèche doit être conservé à température ambiante (ne dépassant pas 30 °C).

L'inhalateur à poudre sèche doit être nettoyé une fois par mois. Après nettoyage, le séchage à l'air de l'inhalateur à poudre sèche prend 24 heures.

- Aucun agent de nettoyage ou détergent ne doit être utilisé.
- L'inhalateur à poudre sèche ne doit pas être placé dans le lave-vaisselle pour être nettoyé.

Etapas de nettoyage

- Le capuchon anti-poussière et l'embout buccal doivent être ouverts.
- La base doit être ouverte en soulevant le bouton-perforateur.
- Le patient doit regarder dans la chambre centrale pour vérifier s'il n'y a pas de bouts de gélule ou de poudre restante. Si c'est le cas, il faut secouer pour les enlever.
- L'inhalateur à poudre sèche doit être rincé à l'eau chaude et le bouton doit être pressé plusieurs fois pour que la chambre centrale et l'aiguille de perforation soient sous l'eau courante. Il faut vérifier que toute la poudre et les bouts de gélules soient éliminés.
- L'inhalateur à poudre sèche doit être séché soigneusement en absorbant l'excès d'eau sur une serviette en papier. Il doit ensuite être séché à l'air, en laissant le capuchon anti-poussière, l'embout buccal et la base ouverts, en l'étalant complètement pour qu'il sèche entièrement.
- Un sèche-cheveux **ne doit pas** être utilisé pour sécher l'inhalateur à poudre sèche.
- L'inhalateur à poudre sèche ne doit pas être utilisé lorsqu'il est mouillé. Si nécessaire, la surface externe de l'embout buccal doit être nettoyée à l'aide d'un chiffon humide.

Manipulation de la plaquette

Chaque jour, 1 seule alvéole doit être séparée de la plaquette prédécoupée unitaire en détachant selon la perforation.

La gélule doit être sortie de la plaquette :

- La feuille ne doit pas être coupée. Aucun instrument pointu ne doit être utilisé pour retirer la gélule de la plaquette.
- Les patients doivent plier l'un des angles de l'alvéole en direction de la flèche.
- La feuille d'aluminium doit être relevée (juste avant l'utilisation) progressivement jusqu'à ce que la gélule devienne complètement visible.

Si une seconde gélule est exposée à l'air par inadvertance, celle-ci ne doit pas être utilisée et doit être jetée.

Chaque gélule ne contient qu'une petite quantité de poudre. Cela correspond à 1 dose complète.

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 que l'ipratropium ou l'oxitropium.

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Le bromure de tiotropium est un traitement bronchodilatateur continu de longue durée d'action en une prise par jour et ne doit pas être utilisé comme un médicament de secours de première intention pour le traitement de secours des épisodes aigus de bronchospasme.

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

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

D'une façon générale, l'administration de médicaments par voie inhalée est susceptible de déclencher un bronchospasme.

Le tiotropium doit être utilisé avec prudence chez les patients ayant eu un infarctus du myocarde au cours des six derniers mois, ou une arythmie cardiaque instable ou engageant le pronostic vital ou une arythmie cardiaque nécessitant une intervention ou un changement de thérapie au cours de l'année précédente ; ou chez les patients ayant été hospitalisés pour une insuffisance cardiaque (NYHA classe III ou IV) au cours de l'année précédente. Ces patients ont été exclus des essais cliniques et ces maladies peuvent être affectées par le mécanisme d'action des anticholinergiques.

Les concentrations plasmatiques de bromure de tiotropium augmentent en cas d'altération de la fonction rénale. Par conséquent, chez les patients atteints d'insuffisance rénale modérée à sévère (clairance de la créatinine \leq 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).

Il faut avertir les patients d'éviter la projection de la poudre contenue dans la gélule dans les yeux. Il conviendra de les informer du risque de déclenchement ou d'aggravation d'un glaucome à angle fermé, de douleur ou de gêne oculaire, de vision floue transitoire avec halo visuel coloré associé à une rougeur et un œdème cornéo-conjonctival en cas de projection intraoculaire de la poudre. Si une combinaison quelconque de ces symptômes oculaires apparaît, les patients doivent interrompre immédiatement l'utilisation du bromure de tiotropium et consulter immédiatement un médecin ophtalmologue.

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

La posologie du bromure de tiotropium ne doit pas dépasser une prise par jour (voir rubrique 4.9).

Les gélules TIOTROPIUM BIOGARAN EOLIP contiennent 5,2 mg de lactose (ce qui correspond à 5,5 mg de lactose monohydraté). Cette quantité ne provoque habituellement pas de problèmes chez les patients intolérants au 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. Le lactose est un excipient qui peut contenir des petites quantités de protéine de lait qui peuvent entraîner des réactions allergiques.

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

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

L'utilisation des LABA ou des CSI n'a pas été jugée comme modifiant l'exposition au tiotropium.

La co-administration de bromure de tiotropium avec d'autres médicaments anticholinergiques n'a pas été étudiée et n'est, par conséquent, pas recommandée.

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Il existe des données très limitées sur l'utilisation du tiotropium chez la femme enceinte. Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets délétères directs ou indirects sur la reproduction à des doses cliniquement significatives (voir rubrique 5.3). Par mesure de précaution, il est préférable d'éviter l'utilisation de TIOTROPIUM BIOGARAN EOLIP pendant la grossesse.

Allaitement

Il n'a pas été établi si le bromure de tiotropium était excrété dans le lait maternel. Malgré des études effectuées chez les rongeurs ayant démontré que le bromure de tiotropium était excrété dans le lait maternel uniquement en petites quantités, l'utilisation de TIOTROPIUM BIOGARAN EOLIP n'est pas recommandée au cours de l'allaitement. Le bromure de tiotropium est un composé à longue durée d'action.

La décision de poursuivre ou d'interrompre l'allaitement ou le traitement par TIOTROPIUM BIOGARAN EOLIP doit être prise en tenant compte du bénéfice de l'allaitement chez l'enfant et

du bénéfice du traitement par TIOTROPIUM BIOGARAN EOLIP chez la femme.

Fertilité

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

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

Les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés. La survenue d'étourdissements, d'une vision trouble ou de céphalées peut 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 effets indésirables rapportés peuvent être attribués aux propriétés anticholinergiques de TIOTROPIUM BIOGARAN EOLIP.

Tableau résumé des effets indésirables

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

La fréquence est définie selon la convention suivante :

Très fréquent (? 1/10) ; fréquent (? 1/100, 1/10) ; peu fréquent (? 1/1 000, 1/100) ; rare (? 1/10 000, 1/1 000) ; très rare (1/10 000), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Classe de systèmes d'organes/Terme préféré MedDRA	Fréquence
<u>Troubles du métabolisme et de la nutrition</u> Déshydratation	Fréquence indéterminée
<u>Affections du système nerveux</u> Etourdissements Céphalées Dysgueusie Insomnie	Peu fréquent Peu fréquent Peu fréquent Rare
<u>Affections oculaires</u> Vision trouble Glaucome Augmentation de la pression intraoculaire	Peu fréquent Rare Rare

<u>Affections cardiaques</u> Fibrillation auriculaire Tachycardie supraventriculaire Tachycardie Palpitations	Peu fréquent Rare Rare Rare
<u>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales</u> Pharyngite Dysphonie Toux Bronchospasme Epistaxis Laryngite Sinusite	Peu fréquent Peu fréquent Peu fréquent Rare Rare Rare Rare
<u>Affections gastro-intestinales</u> Sécheresse buccale Reflux gastro-œsophagien Constipation Candidose oropharyngée Occlusion intestinale, y compris iléus paralytique Gingivite Glossite Dysphagie Stomatite Nausées Caries dentaires	Fréquent Peu fréquent Peu fréquent Peu fréquent Rare Rare Rare Rare Rare Fréquence in déterminée
<u>Affections de la peau et du tissu sous-cutané, affections du système immunitaire</u> Eruption cutanée Urticaire Prurit Hypersensibilité (y compris réactions d'hypersensibilité immédiate) Œdème de Quincke Réaction anaphylactique Infection cutanée, ulcération cutanée Peau sèche	Peu fréquent Rare Rare Rare Fréquence in déterminée Fréquence in déterminée Fréquence in déterminée Fréquence in déterminée
<u>Affections musculo-squelettiques et systémiques</u> Articulation enflées	Fréquence in déterminée

<u>Affections du rein et des voies urinaires</u>	Peu fréquent
Dysurie	Peu fréquent
Rétention d'urine	Rare
Infection urinaire	

Description de certains effets indésirables

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

Dans 28 essais cliniques, la sécheresse buccale a été à l'origine de 18 arrêts de traitement parmi les 9 647 patients traités par le tiotropium (soit 0,2 % des patients traités). Les effets indésirables graves attribués aux effets anticholinergiques incluent glaucome, constipation et occlusion intestinale incluant iléus paralytique, ainsi que rétention urinaire.

Autres populations particulières

L'incidence des effets anticholinergiques peut augmenter avec l'âge.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet : <https://signalement.social-sante.gouv.fr/>.

4.9. Surdosage

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

Cependant, l'inhalation d'une dose unique allant jusqu'à 340 microgrammes de bromure de tiotropium n'a été suivie d'aucun effet indésirable de type anticholinergique systémique chez des volontaires sains. En outre, aucun effet indésirable significatif, hormis la sécheresse buccale, n'a été observé après 7 jours d'administration de doses de bromure de tiotropium allant jusqu'à 170 microgrammes chez des volontaires sains. Aucun effet indésirable significatif n'a par ailleurs été observé lors d'une étude de 4 semaines réalisée chez des patients atteints de BPCO recevant des doses journalières maximales de 43 microgrammes de bromure de tiotropium.

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

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Autres médicaments pour les syndromes obstructifs des voies aériennes par inhalation, anticholinergiques, code ATC : R03BB04.

Mécanisme d'action

Le bromure de tiotropium est un antagoniste spécifique des récepteurs muscariniques de longue durée d'action, souvent désigné en pratique clinique sous le terme d'anticholinergique. En se fixant aux récepteurs muscariniques des muscles lisses des bronches, le bromure de tiotropium inhibe les effets cholinergiques (bronchoconstriction) de l'acétylcholine, libérée à partir des terminaisons nerveuses parasympathiques. Il possède une affinité similaire pour les sous-types de récepteurs muscariniques M_1 à M_5 . Dans les voies aériennes, le bromure de tiotropium inhibe de façon compétitive et réversible les récepteurs M_3 , ce qui se traduit par une relaxation du muscle lisse bronchique. L'effet est dose-dépendant et persiste plus de 24 heures. La longue durée d'action est probablement due à la dissociation très lente des récepteurs M_3 , la demi-vie de dissociation étant significativement plus longue que celle observée avec l'ipratropium. Anticholinergique N-quaternaire, le bromure de tiotropium exerce un effet sélectif direct (au niveau des bronches) lorsqu'il est administré par inhalation, et offre ainsi une marge thérapeutique acceptable avant l'apparition d'effets anticholinergiques systémiques.

Effets pharmacodynamiques

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

Électrophysiologie cardiaque

Electrophysiologie : lors d'une étude spécifique de l'intervalle QT conduite chez 53 volontaires sains, le tiotropium administré à la dose de 18 microgrammes et 54 microgrammes (soit trois fois la dose thérapeutique) pendant 12 jours n'a pas augmenté de façon significative les intervalles QT à l'ECG.

Efficacité et sécurité clinique

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

Fonction pulmonaire

Le bromure de tiotropium, en dose unique journalière, a permis d'obtenir une augmentation significative de la fonction pulmonaire (volume expiré maximum lors de la première seconde ? VEMS et capacité vitale forcée ? CVF) dans les 30 minutes suivant la première dose et se maintenant pendant 24 heures. L'état d'équilibre pharmacodynamique a été atteint en une semaine, l'effet bronchodilatateur maximal étant observé dès le troisième jour. Les mesures effectuées quotidiennement par le patient ont montré que le bromure de tiotropium avait significativement amélioré le DEP (débit expiratoire de pointe) du matin et du soir. L'activité bronchodilatatrice du bromure de tiotropium s'est maintenue au cours de l'année pendant laquelle le produit était administré, sans épuisement de l'effet.

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

Etudes cliniques (jusqu'à 12 mois)

Dyspnée, tolérance à l'effort

Le bromure de tiotropium a significativement amélioré la dyspnée (mesurée d'après l'indice de dyspnée transitionnel). Cette amélioration s'est maintenue sur toute la période de traitement.

Le retentissement de l'amélioration de la dyspnée sur la tolérance à l'exercice a été étudié dans deux essais cliniques randomisés, en double aveugle, contrôlés *versus* placebo chez 433 patients atteints de 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 en rapport avec l'état de santé

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

Exacerbations de BPCO

Dans un essai clinique randomisé, en double aveugle, contrôlé *versus* placebo chez 1 829 patients atteints de 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 a réduit de façon statistiquement significative le nombre d'exacerbation de 19 % (de 1,05 à 0,85 exacerbations par patient-année d'exposition). 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 événement par patient-année d'exposition).

Un essai d'1 an, randomisé, en double aveugle, double placebo, en groupe parallèle, a comparé l'effet d'un traitement par tiotropium 18 microgrammes une fois par jour à celui par 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 précédant l'inclusion dans l'étude.

Tableau 1 : Résumé de l'analyse des exacerbations

Critère d'évaluation	Tiotropium 18 microgrammes, poudre pour inhalation N = 3 707	Salmétérol 50 microgrammes, (inhalateur doseur pressurisé) N = 3 669	Risque relatif (hazard ratio) (IC à 95 %)	Valeur de <i>p</i>
Délai [en jours] de survenue de la première exacerbation ¹	187	145	0,83 (0,77–0,90)	0,001
Délai de survenue de la première exacerbation sévère (ayant nécessité une hospitalisation) ²	-	-	0,72 (0,61–0,85)	0,001
Patients avec ? 1 exacerbation, n (%) ³	1 277 (34,4)	1 414 (38,5)	0,90 (0,85–0,95)	0,001
Patients avec ? 1 exacerbation sévère (ayant nécessité une hospitalisation), n (%) ³	262 (7,1)	336 (9,2)	0,77 (0,66–0,89)	0,001

1 Le délai [en jours] se réfère au 1^{er} quartile des patients. Le délai a été analysé en utilisant le modèle de régression à effet proportionnel de Cox avec, comme covariables, le centre (regroupé) et le traitement ; le risque-relatif se réfère au rapport de risques : « Hazard ratio ».

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

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

Le délai moyen de survenue de la première exacerbation était supérieur dans le groupe de traitement par bromure de tiotropium comparé au groupe de traitement par salmétérol (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 délai moyen de survenue de la première exacerbation sévère (nécessitant une hospitalisation) était également supérieur dans le groupe bromure de tiotropium (Hazard ratio = 0,72 ; IC 95% : 0,61 à 0,85 ; *p* 0,001).

Essais cliniques à long terme (plus de 1 an, jusqu'à 4 ans)

Dans un essai clinique de 4 ans, randomisé, en double aveugle, contrôlé *versus* placebo mené chez 5 993 patients randomisés (3 006 dans le groupe placebo et 2 987 dans le groupe de bromure de tiotropium), l'amélioration du VEMS comparé 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 (déclarées en tant qu'événements indésirables) a été plus faible par rapport au groupe placebo de 19 % (2,09 vs. 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 contre comparateur actif

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 pour inhalation et du bromure de tiotropium solution pour inhalation (5 694 patients recevant bromure de tiotropium poudre pour inhalation ; 5 711 patients recevant bromure de tiotropium solution pour inhalation). Les principaux critères 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 bromure de tiotropium poudre pour inhalation et bromure de tiotropium solution pour inhalation (risque relatif [bromure de tiotropium poudre pour inhalation / bromure de tiotropium solution pour inhalation] de 1,02 avec un IC à 95 % : 0,97 à 1,08). Le nombre médian de jours avant la première exacerbation de BPCO a été de 719 jours pour bromure de tiotropium poudre pour inhalation et de 756 jours pour bromure de tiotropium solution pour inhalation.

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

Dans l'étude post-commercialisation comparant bromure de tiotropium solution pour inhalation et bromure de tiotropium poudre pour inhalation, la mortalité toutes causes confondues, incluant le suivi du statut vital, a été similaire (risque relatif [poudre pour inhalation de bromure de tiotropium/solution à inhaler de bromure de tiotropium] de 1,04 avec un IC à 95 % : 0,91 à 1,19).

Population pédiatrique

L'Agence européenne des médicaments a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec le bromure de tiotropium dans tous les sous-groupes de la population pédiatrique dans le traitement de la BPCO et de la mucoviscidose (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Généralités

Le bromure de tiotropium est un ammonium quaternaire non chiral, peu soluble dans l'eau. Il est administré par voie inhalée sous forme de poudre sèche. Après inhalation, la majorité de la dose délivrée se dépose au niveau du tractus digestif et, dans une plus faible mesure, au niveau de l'organe cible, le poumon. De nombreux résultats pharmacocinétiques décrits dans les paragraphes suivants ont été obtenus avec des doses plus élevées que celles recommandées en clinique.

Caractéristiques pharmacocinétiques générales de la substance active après l'administration du médicament

Absorption

Après inhalation de poudre sèche chez de jeunes volontaires sains, la biodisponibilité absolue est de 19,5 %, ce qui suggère que la fraction atteignant le poumon présente une biodisponibilité élevée. La biodisponibilité absolue des solutions orales de tiotropium est de 2 à 3 %. Les concentrations plasmatiques maximales de tiotropium ont été observées 5 à 7 minutes après l'inhalation.

A l'équilibre, les concentrations plasmatiques maximales de tiotropium chez les patients atteints 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 après inhalation de la poudre pour inhalation de bromure de tiotropium a été similaire à celle observée pour le tiotropium en solution à inhaler.

Distribution

La liaison du 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 révélé que le bromure de tiotropium ne traversait pas la barrière hémato-encéphalique de façon significative.

Biotransformation

Le métabolisme du bromure de tiotropium est faible. Chez de jeunes volontaires sains, l'excrétion urinaire de la substance non métabolisée atteint 74 % de la dose après une administration intraveineuse. L'ester du bromure de tiotropium est clivé, indépendamment d'un mécanisme enzymatique, en un dérivé alcool (N-méthylscopine) et un dérivé acide (acide dithiénylglycolique), inactifs sur les récepteurs muscariniques. Les études réalisées *in vitro* sur des microsomes hépatiques et des hépatocytes d'origine humaine montrent qu'une petite partie supplémentaire (20 % de la dose administrée par voie intraveineuse) est métabolisée par une réaction d'oxydation dépendante du cytochrome P450 (CYP) puis par conjugaison avec le glutathion, donnant naissance à une série de métabolites de phase II.

Les études *in vitro* effectuées sur des microsomes hépatiques suggèrent une inhibition du métabolisme par les inhibiteurs du CYP 2D6 (et 3A4), la quinidine, le kétoconazole et le gestodène. Les iso-enzymes CYP 2D6 et 3A4 sont donc impliquées pour une part dans le métabolisme. Il n'a pas été mis en évidence d'effet inhibiteur, même avec des concentrations élevées du bromure de tiotropium, sur les iso-enzymes CYP 1A1, 1A2, 2B6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 ou 3A sur les microsomes hépatiques humains.

Elimination

La demi-vie effective du tiotropium est comprise entre 27 et 45 heures chez les patients atteints de BPCO. La clairance totale a été de 880 mL/min après une dose intraveineuse chez de jeunes volontaires sains. Le tiotropium administré par voie intraveineuse est essentiellement éliminé par voie urinaire, sous forme inchangée (74 %). Après inhalation de la poudre sèche à l'état d'équilibre par des patients atteints de BPCO, 7 % (1,3 microgrammes) sont excrétés sous forme inchangée par voie urinaire dans les 24 heures, le reste étant éliminé sous forme inchangée dans les fécès. La clairance rénale du tiotropium est plus élevée que la clairance de la créatinine, reflétant une sécrétion urinaire. Après inhalation chronique quotidienne en une prise par jour chez des patients atteints de BPCO, l'état d'équilibre pharmacocinétique a été atteint au 7^e jour, sans accumulation par la suite.

Linéarité/non-linéarité

Le tiotropium montre des propriétés pharmacocinétiques linéaires dans l'intervalle thérapeutique, quel que soit la formulation.

Caractéristiques pharmacocinétiques dans des populations particulières

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

Insuffisance rénale : après inhalation de la dose quotidienne de tiotropium à l'état d'équilibre chez des patients atteints de BPCO, une insuffisance rénale légère (ClCr 50– 80 mL/min) a entraîné des valeurs d' $ASC_{0-6,ss}$ légèrement supérieures (de 1,8 à 30 %) et des valeurs de $C_{max,ss}$ similaires par rapport aux patients présentant une fonction rénale normale (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' ASC_{0-4h} et de 52 % de la C_{max}) par rapport aux patients présentant une fonction rénale normale, ce qui a été confirmé par la mesure des concentrations plasmatiques après inhalation de la poudre sèche.

Insuffisance hépatique : il n'est pas attendu de modification significative de la pharmacocinétique du tiotropium en cas d'insuffisance hépatique dans la mesure où le produit est essentiellement éliminé par voie urinaire (74 % chez des volontaires sains jeunes) et métabolisé par simple clivage non enzymatique des liaisons esters en produits pharmacologiquement inactifs.

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

Patients pédiatriques : voir rubrique 4.2.

Relations pharmacocinétique/pharmacodynamique

Il n'y a pas de relation directe entre les paramètres pharmacocinétiques et la pharmacodynamie du produit.

5.3. Données de sécurité préclinique

De nombreux effets observés dans les études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, de toxicité en administration répétée et de toxicité des fonctions de reproduction peuvent s'expliquer par les propriétés anticholinergiques du bromure de tiotropium. Généralement, chez l'animal, ont ainsi été observées une diminution de la consommation de nourriture, une réduction de la prise de poids, une sécheresse buccale et nasale, une réduction de la sécrétion de larmes et de salive, une mydriase et une augmentation du rythme cardiaque. D'autres effets notables ont été observés lors des études de toxicité en administration répétée : légère irritation du tractus respiratoire chez le rat et la souris, se manifestant par une rhinite et des altérations de l'épithélium de la cavité nasale et du larynx, et prostatite avec dépôts de substances de type protéinique et lithiases vésicales chez le rat.

Des effets délétères sur gestation, le développement embryo-fœtal, la parturition ou le développement post-natal n'ont été observés qu'à des doses toxiques pour les mères. Le bromure de tiotropium n'a pas induit d'effets tératogènes chez le rat ou le lapin. Dans une étude de la reproduction et de la fertilité chez le rat, aucun effet indésirable n'a été observé sur la fertilité ou l'accouplement chez les parents et leur descendance, quelle que soit la dose.

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

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

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

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

2 ans.

Utilisez toujours la gélule dans les 30 minutes suivant l'ouverture de l'alvéole. Chaque dispositif doit être remplacé après 6 mois d'utilisation, ce qui correspond à l'administration de 180 gélules maximum.

6.4. Précautions particulières de conservation

A conserver à une température ne dépassant pas 30 °C.

A conserver dans l'emballage d'origine, à l'abri de l'humidité.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

Plaquettes prédécoupées unitaires en (Aluminium/PVC/Aluminium) contenant 10 gélules. Les plaquettes sont fournies dans une boîte en carton avec un inhalateur à poudre sèche.

L'inhalateur à poudre sèche (MRX003-T10 / EOLIP) est un dispositif unidose pour inhalation, en matière plastique acrylonitrile butadiène styrène (ABS) et en acier inoxydable.

Présentations :

- Boîte de 30 gélules (3 plaquettes) avec un inhalateur à poudre sèche
- Boîte de 60 gélules (6 plaquettes) avec un inhalateur à poudre sèche
- Boîte de 90 gélules (9 plaquettes) avec un inhalateur à poudre sèche
- Boîte de 30 gélules (3 plaquettes)
- Boîte de 60 gélules (6 plaquettes)

- Boîte de 90 gélules (9 plaquettes)

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

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

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

BIOGARAN

15, BOULEVARD CHARLES DE GAULLE
92700 COLOMBES

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

- 34009 302 426 6 7 : 30 gélules sous plaquettes prédécoupées unitaires (Aluminium/PVC/Aluminium) + Inhalateur.
- 34009 302 426 7 4 : 30 gélules sous plaquettes prédécoupées unitaires (Aluminium/PVC/Aluminium).
- 34009 550 856 7 6 : 60 gélules sous plaquettes prédécoupées unitaires (Aluminium/PVC/Aluminium) + Inhalateur.
- 34009 550 856 8 3 : 90 gélules sous plaquettes prédécoupées unitaires (Aluminium/PVC/Aluminium) + Inhalateur.
- 34009 550 856 9 0 : 60 gélules sous plaquettes prédécoupées unitaires (Aluminium/PVC/Aluminium).
- 34009 550 857 0 6 : 90 gélules sous plaquettes prédécoupées unitaires (Aluminium/PVC/Aluminium).

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

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

Date de première autorisation:{JJ mois AAAA}

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

{JJ mois AAAA}

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I