

## COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

3 février 2016

*bromure de tiotropium monohydraté*

**SPIRIVA RESPIMAT 2,5 microgrammes/dose, solution pour inhalation**

B/60 (CIP : 34009 381 920 3 2)

**SPIRIVA 18 microgrammes, poudre pour inhalation en gélule**

B/30 (CIP : 34009 368 692 0 2)

Laboratoire BOEHRINGER INGELHEIM FRANCE

Code ATC	<b>R03BB04 (anticholinergiques)</b>
Motif de l'examen	<b>Renouvellement de l'inscription</b>
Liste concernée	<b>Sécurité Sociale (CSS L.162-17)</b>
Indications concernées	<p>«<b>SPIRIVA :</b></p> <p>« <b>Le tiotropium est indiqué comme traitement bronchodilatateur continu destiné à soulager les symptômes des patients présentant une bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO).</b>»</p> <p><b>SPIRIVA RESPIMAT</b></p> <p>« <b>Bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO)</b></p> <p><b>Le tiotropium est indiqué en traitement bronchodilatateur continu destiné à soulager les symptômes des patients présentant une bronchopneumopathie chronique obstructive.</b></p> <p><b>Asthme</b></p> <p><b>SPIRIVA RESPIMAT est indiqué en traitement bronchodilatateur additionnel continu chez des patients adultes asthmatiques traités en continu par une association de corticostéroïdes inhalés (CSI) (≥800µg de budésonide/jour ou équivalent) et de bêta-2-agonistes de longue durée d'action (LABA), et qui ont présenté au cours de l'année précédente une ou plusieurs exacerbations sévères d'asthme. »</b></p>

## 01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	Dates initiales : <ul style="list-style-type: none"><li>- SPIRIVA : 08/07/2005 (Procédure de reconnaissance mutuelle)</li><li>- SPIRIVA RESPIMAT : 13/11/2007 (Procédure décentralisée)</li></ul> Modifications de RCP (cf. tableaux face/face en annexe) : <ul style="list-style-type: none"><li>- SPIRIVA : 06/01/2012 et 27/08/2013</li><li>- SPIRIVA RESPIMAT : 22/08/2013 et 17/12/2014</li></ul>
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I.
Classification ATC	2013 R Système respiratoire R03 Médicaments des syndromes obstructifs des voies aériennes R03B Autres médicaments pour les syndromes obstructifs des voies aériennes, par inhalation R03BB Anticholinergiques R03BB04 tiotropium bromure

## 02 CONTEXTE

Examen des spécialités réinscrites sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux pour une durée de 5 ans à compter du 10/05/2011.

Dans son dernier avis de renouvellement du 25/05/2011, la Commission a considéré que le SMR de SPIRIVA et SPIRIVA RESPIMAT restait important dans le traitement bronchodilatateur continu destiné à soulager les symptômes des patients présentant une BPCO.

Depuis ce dernier renouvellement, la spécialité SPIRIVA RESPIMAT a obtenu une extension d'indication dans le « traitement bronchodilatateur additionnel continu des patients adultes asthmatiques traités en continu par une association de corticostéroïdes inhalés (CSI) ( $\geq 800\mu\text{g}$  de budésonide/jour ou équivalent) et de bêta-2-agonistes de longue durée d'action (LABA), et qui ont présenté au cours de l'année précédente une ou plusieurs exacerbations sévères d'asthme. » Dans son avis du 20/05/2015 la Commission a considéré que le SMR de SPIRIVA RESPIMAT était important dans cette nouvelle indication (publication au JO en attente).

## 03 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

---

### 03.1 Indications thérapeutiques

#### **SPIRIVA :**

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

#### **SPIRIVA RESPIMAT :**

« Bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO)

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

#### Asthme

SPIRIVA RESPIMAT est indiqué en traitement bronchodilatateur additionnel continu chez des patients adultes asthmatiques traités en continu par une association de corticostéroïdes inhalés (CSI) ( $\geq 800\mu\text{g}$  de budésonide/jour ou équivalent) et de bêta-2-agonistes de longue durée d'action (LABA), et qui ont présenté au cours de l'année précédente une ou plusieurs exacerbations sévères d'asthme. »

### 03.2 Posologie

Cf. RCP

## 04 ANALYSE DES NOUVELLES DONNEES DISPONIBLES

---

### 04.1 Efficacité

#### 4.1.1 BPCO

Parmi les données soumises, le laboratoire a fourni des nouvelles données cliniques d'efficacité. Seules ont été prises en compte celles pertinentes, en rapport avec l'indication et réalisées aux posologies recommandées :

- neuf publications correspondant à des analyses post-hoc des données issues des études cliniques randomisées, double aveugle, comparatives UPLIFT<sup>1 2 3 4 5 6 7 8</sup> et POET<sup>9</sup>. Les

---

<sup>1</sup> Burgel P-R, Paillasseur J-L, Dusser D, Roche N, Liu D, Liu Y, et al. Tiotropium might improve survival in subjects with COPD at high risk of mortality. *Respir Res.* 2014;15-64.

<sup>2</sup> Decramer M, Molenberghs G, Liu D, Celli B, Kesten S, Lystig T, et al. Premature discontinuation during the UPLIFT study. *Respir Med.* 2011; 10:1523-30

<sup>3</sup> Halpin DMG, Decramer M, Celli B, Kesten S, Leimer I, Tashkin DP. Risk of nonlower respiratory serious adverse events following COPD exacerbations in the 4-year UPLIFT trial. *Lung* 2011;189: 261-8

<sup>4</sup> Halpin DMG, Decramer M, Celli B, Kesten S, Liu D, Tashkin DP. Exacerbation frequency and course of COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2012;7:653-61

<sup>5</sup> Kesten S, Celli B, Decramer M, Liu D, Tashkin D. Adverse health consequences in COPD patients with rapid decline in FEV1--evidence from the UPLIFT trial. *Respir Res* 2011;12:129

<sup>6</sup> Tashkin D, Celli B, Kesten S, Lystig T, Decramer M. Effect of tiotropium in men and women with COPD: results of the 4-year UPLIFT trial. *Respir Med* 2010;104:1495-504

<sup>7</sup> Tashkin DP, Celli BR, Decramer M, Lystig T, Liu D, Kesten S. Efficacy of tiotropium in COPD patients with FEV1  $\geq 60\%$  participating in the UPLIFT trial. *COPD* 2012; 9:289-96.

<sup>8</sup> Troosters T, Celli B, Lystig T, Kesten S, Mehra S, Tashkin DP, et al. Tiotropium as a first maintenance drug in COPD: secondary analysis of the UPLIFT trial. *Eur Respir J* 2010; 36: 65-73

<sup>9</sup> Vogelmeier C, Fabbri LM, Rabe KF, Beeh K-M, Schmidt H, Metzendorf N, et al. Effect of tiotropium vs. salmeterol on exacerbations: GOLD II and maintenance therapy naïve patients. *Respir Med.* 2013;107:75-83

résultats inhérents aux critères de jugement prévus aux protocoles de ces 2 études ont déjà été analysés par la Commission ;

- une étude clinique randomisée double aveugle dont l'objectif était de démontrer la non infériorité du tiotropium 2,5 µg et 5 µg délivré avec le dispositif RESPIMAT par rapport au tiotropium 18µg délivré avec le dispositif HandiHaler<sup>10</sup> ;
- une méta-analyse incluant 40 essais cliniques dont l'objectif était de comparer l'efficacité des bronchodilatateurs de longue durée d'action (indacaterol, glycopyrronium bromide, tiotropium bromide, salmeterol et formoterol) chez des patients atteints d'une BPCO modérée à sévère<sup>11</sup>.

Ces données ne sont pas susceptibles de modifier les conclusions précédentes de la Commission.

#### 4.1.2 Asthme

Le laboratoire n'a fourni aucune nouvelle donnée dans cette indication.

### 04.2 Tolérance/Effets indésirables

► Le laboratoire a fourni des nouvelles données de tolérance (PSUR couvrant la période du 10/10/2008 au 09/10/2014).

► Depuis la dernière soumission à la Commission, des modifications de RCP ont été réalisées concernant notamment la rubrique « effets indésirables (cf. tableaux face/face en annexe).

► Ces données ne sont pas de nature à modifier le profil de tolérance connu pour ces spécialités.

### 04.3 Données d'utilisation/de prescription

Selon les données IMS-EPPM (cumul mobile annuel automne 2015), SPIRIVA a fait l'objet de 1 072 018 prescriptions et SPIRIVA RESPIMAT a fait l'objet de 368 748 prescriptions.

SPIRIVA et SPIRIVA RESPIMAT sont majoritairement prescrit dans les maladies pulmonaires obstructives chroniques, sans précision (54% des prescriptions de SPIRIVA et 46% des prescriptions de SPIRIVA RESPIMAT)

### 04.4 Stratégie thérapeutique

Les données acquises de la science sur l'asthme et la BPCO et leurs modalités de prise en charge ont également été prises en compte<sup>12 13 14 15</sup>.

Depuis les dernières évaluations par la Commission du 25/05/2011 et du 20/05/2015, la place de SPIRIVA et SPIRIVA RESPIMAT dans la stratégie thérapeutique n'a pas été modifiée.

<sup>10</sup> Wise RA et al. Tiotropium Respimat Inhaler and the Risk of Death in COPD. N Engl J Med 2013; 369: 1491-1501

<sup>11</sup> Cope S et al. Comparative efficacy of long-acting bronchodilators for COPD - a network meta-analysis. Respir Res 2013; 14: 100

<sup>12</sup> Lemarié E et al. De nouvelles recommandations pour la prise en charge de la BPCO. Rev Mal Respir. 2010; 27: S1-2.

<sup>13</sup> Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy For The Diagnosis, Management, And Prevention Of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. 2016

<sup>14</sup> HAS. Guide du parcours de soins. Broncho-pneumopathie chronique obstructive. 2014

<sup>15</sup> Global Initiative for Asthma. Global strategy for asthma management and prevention. Update 2015

## 05 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que les conclusions de ses avis précédent du 25/05/2011 et du 20/05/2015 n'ont pas à être modifiées.

### 05.1 Service Médical Rendu

#### 5.1.1 Bronchopneumopathie chronique obstructive

- ▶ La BPCO entraîne un handicap, une dégradation marquée de la qualité de vie et peut engager le pronostic vital.
- ▶ Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement symptomatique continu de la BPCO.
- ▶ Le rapport efficacité/effets indésirables est modéré.
- ▶ Il existe des alternatives thérapeutiques.
- ▶ Il s'agit d'un traitement de 1<sup>ère</sup> intention.

#### 5.1.2 Asthme (SPIRIVA RESPIMAT uniquement)

- ▶ L'asthme persistant sévère mal contrôlé expose les patients à la survenue d'exacerbations sévères conduisant à des hospitalisations ou au traitement en unité de soins intensifs et pouvant engager le pronostic vital.
- ▶ Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement symptomatique continu.
- ▶ Le rapport efficacité/effets indésirables est modéré.
- ▶ Il existe des alternatives thérapeutiques.
- ▶ Il s'agit d'un traitement de 2<sup>nd</sup> intention.

En conséquence, la Commission considère que le service médical rendu par SPIRIVA et SPIRIVA RESPIMAT reste important dans les indications de leur AMM.

### 05.2 Recommandations de la Commission

La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans les indications de leur AMM.

▶ **Taux de remboursement proposé : 65 %**

#### ▶ Conditionnements

Ils sont adaptés aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.



**SPIRIVA 18 microgrammes, poudre pour inhalation en gélule**  
**Tableau comparatif AMM en date du 27/07/2011 (dernier avis de la CT) / AMM actuelle**

AMM du 27/07/2011	AMM actuelle
<p>patients atteints d'insuffisance hépatique (voir rubrique 5.2.).  <del>Utilisation pédiatrique :</del>  <del>La tolérance et l'efficacité du bromure de tiotropium sous forme de poudre pour inhalation en gélule, n'ont pas été établies en pédiatrie. Par conséquent, son utilisation est déconseillée chez les patients de moins de 18 ans.</del></p>	
<p><b>4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi</b>  [...]  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. Effets indésirables).  [...]</p>	<p><b>4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi</b>  [...]  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).  [...]</p>
<p><b>4.6. Grossesse et allaitement</b>  [...]</p>	<p><b>4.6. Grossesse et allaitement</b>  <b>Grossesse</b>  [...]  <b>Allaitement</b>  [...]  <b>Fertilité</b>  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).</p>
<p><b>4.8. Effets indésirables</b>  <b>a) Description générale</b>  Un grand nombre des événements indésirables mentionnés peuvent être attribués à l'action anticholinergique de SPIRIVA.  <b>b) Tableau des effets indésirables</b>  <del>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 (9149 patients) et survenues au cours du regroupement de 26 études cliniques contrôlées versus placebo, pendant des périodes de traitement comprises entre quatre semaines et quatre ans.</del>  <del>La fréquence est définie selon les modalités conventionnelles : Très fréquent (≥ 1/10) ; fréquent (≥ 1/100 à &lt; 1/10) ; peu fréquent (≥ 1/1000 à &lt; 1/100) ; rare (≥ 1/10 000 à &lt; 1/1 000) ; très rare (&lt; 1/10 000) ; non déterminée (fréquence</del></p>	<p><b>4.8 Effets indésirables</b>  <b>Résumé du profil de sécurité</b>  Un grand nombre des effets indésirables rapportés peuvent être attribués aux propriétés anticholinergiques du tiotropium.  <b>Tableau résumé des effets indésirables</b>  Les fréquences des effets indésirables présentés ci-dessous sont basées sur les taux d'incidence brutes des effets indésirables observés dans les groupes de patients traités par tiotropium (9 647 patients) (c'est-à-dire les événements imputables au tiotropium), à partir du regroupement de 28 études cliniques contrôlées contre placebo dont les durées de traitement étaient comprises entre 4 semaines et 4 ans.  La fréquence est définie selon la classification conventionnelles :  Très fréquent (≥ 1/10) ; fréquent (≥ 1/100 à &lt; 1/10) ; peu fréquent (≥ 1/1000 à &lt; 1/100) ; rare (≥ 1/10 000 à &lt; 1/1 000) ; très rare (&lt; 1/10 000) ; non déterminée (fréquence ne pouvant être estimée sur la base des données cliniques disponibles).</p>

**SPIRIVA 18 microgrammes, poudre pour inhalation en gélule**  
**Tableau comparatif AMM en date du 27/07/2011 (dernier avis de la CT) / AMM actuelle**

AMM du 27/07/2011		AMM actuelle	
ne pouvant être estimée sur la base des données cliniques disponibles).			
<b>Terme usuel MedDRA</b>	<b>Fréquence</b>	<b>Classe organe / Terme MedDRA</b>	<b>Fréquence</b>
<b>Troubles du métabolisme et de la nutrition</b>		<b>Troubles du métabolisme et de la nutrition</b>	
Déshydratation	Non déterminée*	Déshydratation	Non déterminée
<b>Affections du système nerveux</b>		<b>Troubles du système nerveux</b>	
Etourdissements	Peu fréquents	Etourdissements	Peu fréquents
Céphalées	Peu fréquents	Céphalées	Peu fréquentes
Dysgueusie	Peu fréquents	Dysgueusie	Peu fréquentes
Insomnie	Rare	Insomnie	Rare
[...]		[...]	
<b>Affections gastro-intestinales</b>		<b>Troubles gastro-intestinaux</b>	
Sécheresse buccale	Fréquente	Sécheresse buccale	Fréquente
Stomatite	Peu fréquente	Reflux gastro-oesophagien	Peu fréquent
Reflux gastro-oesophagien	Peu fréquent	Constipation	Peu fréquente
Constipation	Peu fréquente	Candidose oropharyngée	Peu fréquente
Nausées	Peu fréquentes	Occlusion intestinale, y compris iléus paralytique	Rare
Obstruction intestinale, y compris iléus paralytique	Rare	Gingivite	Rare
Gingivite	Rare	Glossite	Rare
Glossite	Rare	Dysphagie	Rare
Candidose oropharyngée	Rare	Stomatite	Rare
Dysphagie	Rare	Nausée	Rare
Caries dentaires	Non déterminées*	Caries dentaires	Non déterminées
<b>Affections de la peau et du tissu sous-cutané, affections du système immunitaire</b>		<b>Troubles de la peau et du tissu sous-cutané, troubles du système immunitaire</b>	
[...]	[...]	[...]	[...]
Œdème de Quincke	Non déterminée*	Œdème de Quincke	Rare
Infection cutanée, ulcération cutanée	Non déterminés	Infection cutanée, ulcération cutanée	Non déterminées
Peau sèche	Non déterminée*	Peau sèche	Non déterminée
<b>Affections musculosquelettiques et systémiques</b>		<b>Troubles musculosquelettiques et systémiques</b>	
Articulations enflées	Non déterminé*	Articulations enflées	Non déterminé
<b>Affections du rein et des voies urinaires</b>		<b>Affections du rein et des voies urinaires</b>	
Dysurie	Peu fréquente	Dysurie	Peu fréquente
Rétention urinaire	Peu fréquente	Rétention d'urine	Peu fréquente
Infection du tractus urinaire	Rare	Infection urinaire	Rare
*aucun événement attribué au tiotropium chez 9149 patients traités par le tiotropium; cependant, ces événements sont considérés comme des réactions médicamenteuses indésirables associées au tiotropium			
<b>c) Données caractérisant les effets indésirables individuels graves et/ou fréquents</b>		<b>Description de certains effets indésirables :</b>	

**SPIRIVA 18 microgrammes, poudre pour inhalation en gélule**  
**Tableau comparatif AMM en date du 27/07/2011 (dernier avis de la CT) / AMM actuelle**

AMM du 27/07/2011	AMM actuelle
<p>Dans les essais cliniques contrôlés, les effets indésirables les plus fréquemment observés ont été des effets indésirables de type anticholinergique <del>tel</del> que la sécheresse buccale survenue chez environ 4% des patients.</p> <p>Dans 26 essais cliniques, la sécheresse buccale a été à l'origine de 18 arrêts de traitement parmi les 9449 patients traités par le tiotropium (soit 0,2 % des patients traités).</p> <p>[...]</p> <p><b><u>Information additionnelle sur les populations particulières :</u></b>  L'incidence des effets anticholinergiques peut augmenter avec l'âge.</p>	<p>Dans les essais cliniques contrôlés, les effets indésirables les plus fréquemment observés ont été des effets indésirables de type anticholinergique <b>tels</b> que la sécheresse buccale survenue chez environ 4% des patients.</p> <p>Dans 28 essais cliniques, la sécheresse buccale a été à l'origine de 18 arrêts de traitement parmi les <b>9647</b> patients traités par le tiotropium (soit 0,2 % des patients traités).</p> <p>[...]</p> <p><b>Autres populations particulières :</b>  L'incidence des effets anticholinergiques peut augmenter avec l'âge.</p> <p><b>Déclaration des effets indésirables suspectés</b>  La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfique/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: <a href="http://www.ansm.sante.fr">www.ansm.sante.fr</a></p>
<p><b>5.1. Propriétés pharmacodynamiques</b>  <b>Classe pharmacothérapeutique : Anticholinergiques, code ATC : R03B B04</b></p> <p>[...]</p> <p>L'impact de l'amélioration de la dyspnée sur la tolérance à l'exercice a été étudié dans deux essais cliniques randomisés, en double aveugle, contrôlés versus placebo chez 433 patients atteints de bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) modérée à sévère.</p> <p>[...]</p>	<p><b>5.1. Propriétés pharmacodynamiques</b>  <b>Classe pharmacothérapeutique : Autres médicaments pour les syndromes obstructifs des voies aériennes par inhalation, anticholinergiques.</b></p> <p><b>Code ATC : R03B B04</b>  <b>Mécanisme d'action :</b>  [...].  <b>Effets pharmacodynamiques :</b>  [...]  <b>Electrophysiologie cardiaque :</b>  [...]  <b>Données d'efficacité cliniques :</b>  [...]  <b>Le retentissement</b> de l'amélioration de la dyspnée sur la tolérance à l'exercice a été étudié dans deux essais cliniques randomisés, en double aveugle, contrôlés versus placebo chez 433 patients atteints de bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) modérée à sévère.</p> <p>[...]</p> <p>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</p>

**SPIRIVA 18 microgrammes, poudre pour inhalation en gélule**  
**Tableau comparatif AMM en date du 27/07/2011 (dernier avis de la CT) / AMM actuelle**

**AMM du 27/07/2011**

**AMM actuelle**

sévères chez un total de 7 376 patients atteints de BPCO et ayant des antécédents d'exacerbations durant l'année précédant l'inclusion dans l'étude (cf tableau ci-dessous).

Tableau 1 : Résumé de l'analyse des exacerbations

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

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

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

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

Le délai moyen de survenue de la première exacerbation était supérieur dans le groupe SPIRIVA comparé au groupe de traitement par salmeterol (187 jours versus 145 jours), avec une réduction du risque de survenue de 17% (Hazard

**SPIRIVA 18 microgrammes, poudre pour inhalation en gélule**

**Tableau comparatif AMM en date du 27/07/2011 (dernier avis de la CT) / AMM actuelle**

AMM du 27/07/2011	AMM actuelle
	<p>ratio=0,83 ; Intervalle de confiance (IC) à 95% : 0,77 à 0,90 ; p&lt;0,001). Le délai moyen de survenue de la première exacerbation sévère (nécessitant une hospitalisation) était également supérieur dans le groupe SPIRIVA (Hazard ratio =0,72 ; IC 95% : 0,61 à 0,85 ; p&lt;0,001).</p> <p><b>Population pédiatrique</b> L'agence européenne du médicament a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec SPIRIVA dans tous les sous-groupes de la population pédiatrique dans le cadre du traitement de la BPCO et de la mucoviscidose (voir rubrique 4.2 sur l'utilisation pédiatrique).</p>
<p><b>5.2. Propriétés pharmacocinétiques</b> [...] <b>b) Caractéristiques pharmacocinétiques générales du principe actif après administration de la spécialité</b> [...]</p>	<p><b>5.2. Propriétés pharmacocinétiques</b> [...] <b>b) Caractéristiques pharmacocinétiques générales de la substance active après l'administration de la spécialité</b> [...]</p>

**SPIRIVA RESPIMAT® 2,5 microgrammes/dose, solution pour inhalation**

**Tableau comparatif AMM en date du 25/05/2011 (dernier avis de la CT) / AMM actuelle**

AMM du 25/05/2011	AMM actuelle
<p><b>4.1. Indications thérapeutiques</b></p> <p>Le tiotropium est indiqué comme traitement bronchodilatateur continu destiné à soulager les symptômes des patients présentant une bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO).</p>	<p><b>4.1. Indications thérapeutiques</b> <b>Bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO)</b> Le tiotropium est indiqué en traitement bronchodilatateur continu destiné à soulager les symptômes des patients présentant une bronchopneumopathie chronique obstructive.</p> <p><b>Asthme</b> SPIRIVA RESPIMAT est indiqué en traitement bronchodilatateur additionnel continu chez des patients adultes asthmatiques traités en continu par une association de corticostéroïdes inhalés (CSI) (≥800µg de budésonide/jour ou équivalent) et de bêta-2-agonistes de longue durée d'action (LABA), et qui ont présenté au cours de l'année précédente une ou plusieurs exacerbations sévères d'asthme.</p>
<p><b>4.2. Posologie et mode d'administration</b> Voie inhalée exclusivement. La cartouche ne peut être utilisée qu'avec le dispositif d'inhalation Respimat (voir rubrique 4.2).</p>	<p><b>4.2. Posologie et mode d'administration</b> Voie inhalée exclusivement. La cartouche ne peut être utilisée qu'avec le dispositif d'inhalation RESPIMAT (voir rubrique 4.2).</p>

**SPIRIVA RESPIMAT® 2,5 microgrammes/dose, solution pour inhalation**  
**Tableau comparatif AMM en date du 25/05/2011 (dernier avis de la CT) / AMM actuelle**

AMM du 25/05/2011	AMM actuelle
<p>La posologie recommandée chez l'adulte est de 5 microgrammes de tiotropium administrée à l'aide de l'inhalateur Respimat, soit deux bouffées doses une fois par jour, à heure fixe dans la journée.                      Ne pas dépasser la dose recommandée.</p> <p><b><u>Populations particulières</u></b>                      [...]                      <u>Utilisation pédiatrique :</u>                      En l'absence de données d'efficacité et de tolérance dans cette population de patients, l'utilisation de Spiriva Respimat est déconseillée chez l'enfant et l'adolescent de moins de 18 ans (voir 5.1 et 5.2).                      Pour une administration correcte du médicament, le médecin ou un autre professionnel de santé devra s'assurer du bon usage de l'appareil par le patient.</p> <p><b>Instructions destinées aux patients pour l'utilisation et la manipulation</b>                      Inhalateur Spiriva Respimat et cartouche Spiriva Respimat</p> <p><b><u>A- Insertion de la cartouche et préparation à l'emploi</u></b></p> <p>Les étapes suivantes 1 à 6 sont nécessaires avant la première utilisation :</p> <p>1. Tout en maintenant le capuchon vert (A) fermé, appuyer sur le cliquet de sécurité (E) et retirer la base transparente (G).</p> <p>2a Sortir la cartouche (H) de la boîte. Pousser l'extrémité la plus étroite de la cartouche dans l'inhalateur jusqu'à ce qu'elle s'enclenche.</p> <p>2b Pousser <b>doucement</b> le fond de la cartouche contre une surface solide afin d'assurer qu'elle pénètre entièrement dans l'inhalateur.</p> <p>Ne plus tenter de retirer la cartouche lorsqu'elle a été insérée dans l'inhalateur.                      [...]</p>	<p><b>Posologie</b></p> <p>La posologie recommandée chez l'adulte est de 5 microgrammes de tiotropium administrée à l'aide de l'inhalateur RESPIMAT, soit deux bouffées doses une fois par jour, à heure fixe dans la journée.                      Ne pas dépasser la dose recommandée.                      Dans le traitement de l'asthme, le bénéfice complet peut n'apparaître qu'après plusieurs jours de traitement.</p> <p><b><u>Populations particulières</u></b>                      [...]                      <u>Population pédiatrique :</u>  <b>BPCO :</b> il n'y a pas de justification à l'utilisation de SPIRIVA RESPIMAT chez les enfants et les adolescents de moins de 18 ans.  <b>Mucoviscidose :</b> la sécurité et l'efficacité de SPIRIVA RESPIMAT n'ont pas été établies. (voir rubriques 4.4 et 5.1).  <b>Asthme</b>                      L'efficacité et la sécurité de SPIRIVA RESPIMAT n'ont pas encore été établies chez les enfants et les adolescents.</p> <p><b>Mode d'administration</b>                      Pour une administration correcte du médicament, le médecin ou un autre professionnel de santé devra s'assurer du bon usage de l'appareil par le patient.</p> <p><b>Instructions destinées aux patients pour l'utilisation et la manipulation</b>                      Inhalateur SPIRIVA RESPIMAT et cartouche SPIRIVA RESPIMAT</p> <p><b><u>1) Insertion de la cartouche</u></b></p> <p>Les étapes suivantes 1 à 6 sont nécessaires avant la première utilisation :</p> <p>1. En maintenant le capuchon vert (A) fermé, appuyer sur le cliquet de sécurité (E) tout en retirant la base transparente (G).</p> <p>2a. Sortir la cartouche (H) de la boîte. Pousser l'extrémité la plus étroite de la cartouche dans l'inhalateur jusqu'à ce qu'elle s'enclenche.</p> <p>2b Pousser <b>fermement</b> le fond de la cartouche contre une surface solide afin qu'elle pénètre au maximum dans l'inhalateur.                      La cartouche dépassera de l'inhalateur, la bande argentée du bas de la cartouche étant toujours visible.</p>

**SPIRIVA RESPIMAT® 2,5 microgrammes/dose, solution pour inhalation**  
**Tableau comparatif AMM en date du 25/05/2011 (dernier avis de la CT) / AMM actuelle**

AMM du 25/05/2011	AMM actuelle
<p><b><u>B- Préparation de l'inhalateur Spiriva Respimat pour la première utilisation</u></b>            [...]</p> <p><b><u>C- Utilisation de l'inhalateur Spiriva Respimat</u></b>            Il n'y aura besoin d'utiliser cet inhalateur qu'<b>UNE SEULE FOIS PAR JOUR.</b>            [...]</p>	<p>Ne plus tenter de retirer la cartouche lorsqu'elle a été insérée dans l'inhalateur.            [...]</p> <p><b><u>2) Préparation de l'inhalateur SPIRIVA RESPIMAT pour la première utilisation</u></b></p> <p>[...]</p> <p><b><u>Utilisation quotidienne de l'inhalateur SPIRIVA RESPIMAT</u></b>  <b><u>L'inhalateur sera utilisé UNE SEULE FOIS PAR JOUR.</u></b>            [...]</p>
<p><b>4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi</b>            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 des épisodes aigus de bronchospasme.</p> <p>[...]</p>	<p><b>4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi</b>            Le bromure de tiotropium est un traitement bronchodilatateur continu de longue durée d'action en une prise par jour. Il ne doit pas être utilisé comme un médicament de première intention pour le traitement des épisodes aigus de bronchospasme ou pour le soulagement des symptômes aigus. En cas de crise d'asthme aigue, un bêta-2-agoniste d'action rapide doit être utilisé.</p> <p>SPIRIVA RESPIMAT ne doit pas être utilisé en première intention en monothérapie dans le traitement de l'asthme. Lors de la mise en route du traitement par SPIRIVA RESPIMAT, le traitement anti-inflammatoire par corticostéroïdes inhalés doit être poursuivi sans être modifié même si les symptômes s'améliorent.</p> <p>[...]</p> <p>SPIRIVA RESPIMAT n'est pas recommandé dans le traitement de la mucoviscidose. En cas d'utilisation chez des patients atteints de mucoviscidose, SPIRIVA RESPIMAT peut augmenter les signes et symptômes de la mucoviscidose (par exemple : événements indésirables graves, exacerbations pulmonaires, infections des voies respiratoires).</p>

**SPIRIVA RESPIMAT® 2,5 microgrammes/dose, solution pour inhalation**  
**Tableau comparatif AMM en date du 25/05/2011 (dernier avis de la CT) / AMM actuelle**

AMM du 25/05/2011	AMM actuelle
<p><b>4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions</b>            Il n'a pas été effectué d'étude spécifique d'interaction avec le bromure de tiotropium. Néanmoins, il n'a pas été rapporté de manifestation clinique évoquant une interaction médicamenteuse lors de l'administration concomitante d'autres médicaments habituellement utilisés dans la bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) notamment bronchodilatateurs sympathomimétiques, des méthylxanthines, des stéroïdes oraux et inhalés.</p> <p>La co-administration de bromure de tiotropium avec d'autres médicaments à activité anticholinergique n'a pas été étudiée et n'est par conséquent, pas recommandée.</p>	<p><b>4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions</b>            Il n'a pas été effectué d'étude spécifique d'interaction avec le bromure de tiotropium. Néanmoins, il n'a pas été rapporté de manifestation clinique évoquant une interaction médicamenteuse lors de l'administration concomitante d'autres médicaments habituellement utilisés dans la bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) <b>et dans l'asthme</b>, notamment bronchodilatateurs sympathomimétiques, des méthylxanthines, des stéroïdes oraux et inhalés, <b>des anti-histaminiques, des mucolytiques, des modificateurs des leucotriènes, des cromones, un traitement anti-IgE.</b></p> <p>La co-administration de bromure de tiotropium avec d'autres médicaments à activité anticholinergique n'a pas été étudiée et n'est par conséquent, pas recommandée.</p>
<p><b>4.6. Grossesse et allaitement</b></p> <p><del>Le risque potentiel chez l'Homme est inconnu. Spiriva Respimat ne doit par conséquent être administré au cours de la grossesse qu'en cas d'indication justifiée.</del></p> <p>[...]</p>	<p><b>4.6. Grossesse et allaitement</b></p> <p><b>Grossesse</b>            Les données disponibles sur l'utilisation du tiotropium chez la femme enceinte sont très limitées. Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets délétères directs ou indirects sur la reproduction à des doses cliniquement significatives (voir rubrique 5.3). Par mesure de précaution, il est préférable d'éviter l'utilisation de SPIRIVA RESPIMAT pendant la grossesse.</p> <p><b>Allaitement</b>            [...]</p> <p><b>Fertilité</b>            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).</p>
<p><b>4.8. Effets indésirables</b>            [...]</p> <p><b>b) Tableau des effets indésirables selon la terminologie MedDRA</b>            Les fréquences des effets indésirables présentés ci-dessous sont basées sur les taux d'incidence brute des effets indésirables observés dans le groupe traité par le tiotropium <del>(2802 patients)</del> (c'est-à-dire les événements imputables au tiotropium), regroupés à partir des données de 5 études cliniques <del>contre placebo</del> dont les durées de traitement étaient comprises entre 12 semaines et 1 an.</p> <p>[...]</p>	<p><b>4.8 Effets indésirables</b>            [...]</p> <p><b>Tableau résumé des effets indésirables</b>            Les fréquences des effets indésirables présentés ci-dessous sont basées sur les taux d'incidence brute des effets indésirables observés dans le groupe traité par le tiotropium (c'est-à-dire les événements imputables au tiotropium), regroupés à partir des données de 5 études cliniques <b>dans la BPCO (2802 patients) et 6 études cliniques dans l'asthme (1256 patients), contrôlées contre placebo</b>, dont les durées de traitement étaient comprises entre 12 semaines et 1 an.</p> <p>[...]</p>

**SPIRIVA RESPIMAT® 2,5 microgrammes/dose, solution pour inhalation**  
**Tableau comparatif AMM en date du 25/05/2011 (dernier avis de la CT) / AMM actuelle**

AMM du 25/05/2011		AMM actuelle		
<b>Système classe organe / Terme MedDRA recommandé</b>	<b>Fréquence</b>	<b>Classe d'organes/Terme MedDRA recommandé</b>	<b>Fréquence dans la BPCO</b>	<b>Fréquence dans l'asthme</b>
<b>Troubles du métabolisme et de la nutrition</b>		<i>Troubles du métabolisme et de la nutrition</i>		
<b>Déshydratation</b>	Non déterminée*	Déshydratation	Non déterminée	Non déterminée
<b>Affections du système nerveux</b>		<b>Troubles du système nerveux</b>		
<i>Etourdissements</i>	Peu fréquent	Etourdissements	Peu fréquent	Peu fréquent
<i>Céphalées</i>	Peu fréquent	Céphalées	Peu fréquent	Peu fréquent
<i>Insomnie</i>	Non déterminée*	Insomnies	Non déterminée	Peu fréquent
<b>Affections oculaires</b>		<b>Troubles oculaires</b>		
<i>Vision trouble</i>	Rare	Glaucome	Rare	Non déterminée
<i>Augmentation de la pression intraoculaire</i>	Rare	Augmentation de la pression intraoculaire	Rare	Non déterminée
<i>Glaucome</i>	Rare	Vision trouble	Rare	Non déterminée
<b>Affections cardiaques</b>		<b>Troubles cardiaques</b>		
<i>Palpitations</i>	Peu fréquent	Fibrillation auriculaire	Peu fréquent	Non déterminée
<i>Tachycardie supraventriculaire</i>	Peu fréquent	Palpitations	Peu fréquent	Peu fréquent
<i>Fibrillation auriculaire</i>	Peu fréquent	Tachycardie supraventriculaire	Peu fréquent	Non déterminée
<i>Tachycardie</i>	Peu fréquent	Tachycardie	Peu fréquent	Non déterminée
<b>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales</b>		<b>Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux</b>		
<i>Toux</i>	Peu fréquent	Toux	Peu fréquent	Peu fréquent
<i>Pharyngite</i>	Peu fréquent	Epistaxis	Peu fréquent	Non déterminée
<i>Dysphonie</i>	Peu fréquent	Pharyngite	Peu fréquent	Peu fréquent
<i>Bronchospasme</i>	Rare	Dysphonie	Peu fréquent	Peu fréquent
<i>Epistaxis</i>	Peu fréquent	Bronchospasme	Rare	Peu fréquent
<i>Sinusite</i>	Non déterminée*	Laryngite	Rare	Non déterminée
<i>Laryngite</i>	Rare	Sinusite	Non déterminée	Non déterminée
<b>Affections gastro-intestinales</b>		<b>Troubles gastro-intestinaux</b>		
<i>Sécheresse buccale</i>	Fréquent	Sécheresse buccale	Fréquent	Fréquent
<i>Candidose oropharyngée</i>	Peu fréquent	Constipation	Peu fréquent	Rare
<i>Reflux gastro-oesophagien</i>	Rare	Candidose oropharyngée	Peu fréquent	Peu fréquent
<i>Dysphagie</i>	Peu fréquent	Dysphagie	Peu fréquent	Non déterminée
<i>Caries dentaires</i>	Rare	Reflux gastro-oesophagien	Rare	Non déterminée
<i>Gingivite</i>	Rare	Caries dentaires	Rare	Non déterminée
<i>Glossite</i>	Rare	Gingivite	Rare	Rare
<i>Stomatite</i>	Rare	Glossite	Rare	Non déterminée
<i>Constipation</i>	Peu fréquent	Stomatite	Rare	Rare
<i>Occlusion intestinale, y compris iléus paralytique</i>	Non déterminée*			
<i>Nausée</i>	Non déterminée*			

**SPIRIVA RESPIMAT® 2,5 microgrammes/dose, solution pour inhalation**  
**Tableau comparatif AMM en date du 25/05/2011 (dernier avis de la CT) / AMM actuelle**

AMM du 25/05/2011		AMM actuelle				
<p><b><u>Affections de la peau et du tissu sous-cutané, affections du système immunitaire</u></b></p> <p>Prurit Œdème de Quincke Eruption cutanée Infection cutanée, ulcération cutanée Sécheresse cutanée Urticaire Hypersensibilité (y compris réactions immédiates)</p>		Occlusion intestinale, y compris iléus paralytique	Non déterminée	Non déterminée		
		Nausées	Non déterminée	Non déterminée		
		<b><u>Troubles cutanés et du tissu sous-cutané, Troubles du système immunitaire</u></b>				
		Eruption cutanée	Peu fréquent	Rare		
		Prurit	Peu fréquent	Rare		
		Œdème de Quincke	Rare	Rare		
		Urticaire	Rare	Rare		
		Infection cutanée/ulcération cutanée	Rare	Non déterminée		
		Sécheresse cutanée	Rare	Non déterminée		
		Hypersensibilité (y compris réactions immédiates)	Non déterminée	Rare		
<p><b><u>Troubles musculosquelettiques et du tissu conjonctif</u></b></p> <p>Gonflement articulaire</p>	Non déterminé*	<b><u>Réaction anaphylactique</u></b>				
		Non déterminée			Non déterminée	
<p><b><u>Affections du rein et des voies urinaires</u></b></p> <p>Dysurie Rétention urinaire Infection du tractus urinaire</p>	Peu fréquent Peu fréquent Rare	<b><u>Troubles musculosquelettiques et systémique</u></b>				
		Gonflement articulaire			Non déterminée	
		<b><u>Troubles rénaux et des voies urinaires</u></b>				
		Rétention d'urine	Peu fréquent	Non déterminée		
		Dysurie	Peu fréquent	Non déterminée		
		Infection urinaire	Rare	Non déterminée		
<p><b><u>e) Informations caractérisant les effets indésirables individuels graves et/ou fréquents</u></b></p> <p>Dans les essais cliniques contrôlés, les effets indésirables les plus fréquemment observés ont été les effets indésirables de type anticholinergiques tels que la sécheresse buccale survenue chez environ 3,2% des patients.</p> <p>Dans 5 essais cliniques, la sécheresse buccale a été à l'origine de 3 arrêts de traitement parmi 2802 patients traités par le tiotropium (soit 0,1% des patients traités).</p> <p>Les effets indésirables graves liés aux effets anticholinergiques incluent : glaucome, constipation, occlusion intestinale y compris iléus paralytique et rétention urinaire.</p>		<p><b><u>Description de certains effets indésirables</u></b></p> <p>Dans les essais cliniques contrôlés menés dans la BPCO, les effets indésirables les plus fréquemment observés ont été les effets indésirables de type anticholinergiques tels que la sécheresse buccale survenue chez environ 3,2% des patients. Dans l'asthme la fréquence de la sécheresse buccale a été de 1,2%.</p> <p>Dans 5 essais cliniques menés dans la BPCO, la sécheresse buccale a été à l'origine de 3 arrêts de traitement parmi 2802 patients traités par le tiotropium (soit 0,1% des patients traités). Aucune interruption du traitement due à une sécheresse buccale n'a été rapportée dans les 6 essais cliniques menés dans l'asthme (1256 patients).</p> <p>Les effets indésirables graves liés aux effets anticholinergiques incluent : glaucome, constipation, occlusion intestinale y compris iléus paralytique et rétention urinaire.</p>				
<p><b><u>Informations complémentaires sur les populations particulières</u></b></p>		<p><b><u>Autres populations particulières</u></b></p> <p>L'incidence des effets anticholinergiques peut augmenter avec l'âge.</p>				

**SPIRIVA RESPIMAT® 2,5 microgrammes/dose, solution pour inhalation**  
**Tableau comparatif AMM en date du 25/05/2011 (dernier avis de la CT) / AMM actuelle**

AMM du 25/05/2011	AMM actuelle
L'incidence des effets anticholinergiques peut augmenter avec l'âge.	<b>Déclaration des effets indésirables suspectés</b> 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 : <a href="http://www.ansm.sante.fr">www.ansm.sante.fr</a>
<b>4.9. Surdosage</b> [...] <p>En outre, aucun effet indésirable significatif, hormis une sécheresse buccale, pharyngée ou nasale, n'a été observé après 14 jours d'administration de doses atteignant 40 microgrammes de bromure de tiotropium solution pour inhalation chez des volontaires sains, à l'exception d'une réduction prononcée de la production de salive à partir du 7<sup>ème</sup> jour. <b>Aucun effet indésirable significatif n'a été observé au cours de quatre études à long terme effectuées chez des patients atteints de BPCO traités avec une dose quotidienne de 10 microgrammes de tiotropium solution pour inhalation administrée pendant des périodes comprises entre 4 et 48 semaines.</b></p> [...]	<b>4.9. Surdosage</b> [...] <p>En outre, aucun effet indésirable significatif, hormis une sécheresse buccale, pharyngée ou nasale, n'a été observé après 14 jours d'administration de doses atteignant 40 microgrammes de bromure de tiotropium solution pour inhalation chez des volontaires sains, à l'exception d'une réduction prononcée de la production de salive à partir du 7<sup>ème</sup> jour.</p> [...]
<b>5.1. Propriétés pharmacodynamiques</b> <b>Classe pharmacothérapeutique : anticholinergiques</b> <b>Code ATC : R03B B04</b> [...] <p>La forte activité, la très lente dissociation des récepteurs et la sélectivité topique de l'administration par inhalation se traduisent sur le plan clinique par une bronchodilatation significative et prolongée chez les patients atteints de BPCO.</p> <p>Le programme de développement clinique de phase III de Spiriva Respimat a été composé de plusieurs études randomisées et en double aveugle (2 études d'un an, 2 études de 12 semaines et 2 études de 4 semaines) portant sur 2 901</p>	<b>5.1. Propriétés pharmacodynamiques</b> <b>Classe pharmacothérapeutique : Autres médicaments pour les syndromes obstructifs des voies aériennes par inhalation, anticholinergiques.</b> <b>Code ATC : R03B B04</b> <b>Mécanisme d'action</b> [...] <b>Effets pharmacodynamiques</b> [...] <p>La forte activité, la très lente dissociation des récepteurs et la sélectivité topique de l'administration par inhalation se traduisent sur le plan clinique par une bronchodilatation significative et prolongée chez les patients atteints de BPCO <b>et d'asthme.</b></p> <b>Données d'efficacité et de sécurité clinique dans le traitement de la BPCO</b> Le programme de développement clinique de phase III de SPIRIVA RESPIMAT a été composé de plusieurs études randomisées et en double aveugle (2 études d'un an, 2 études de 12 semaines et 2 études de 4 semaines) portant sur 2 901

**SPIRIVA RESPIMAT® 2,5 microgrammes/dose, solution pour inhalation**  
**Tableau comparatif AMM en date du 25/05/2011 (dernier avis de la CT) / AMM actuelle**

AMM du 25/05/2011	AMM actuelle
<p>patients atteints de BPCO (1 038 recevant la dose de 5 µg de tiotropium). Le <del>programme d'un an a été composé de deux essais contrôlés par placebo. Les 2 études de 12 semaines ont été contrôlées par un traitement actif (ipratropium) et par un placebo.</del> L'ensemble des 6 études a comporté des mesures de la fonction pulmonaire. Les deux études d'un an ont inclus les mesures de la dyspnée, de la qualité de vie relative à l'état de santé et la survenue des exacerbations.</p> <p>[...]</p> <p>Dans une analyse rétrospective groupée des données issues des trois études contrôlées de un an et d'une étude de 6 mois conduites avec Spiriva Respimat versus placebo, ayant inclus 6 096 patients, une augmentation des chiffres de mortalité toutes causes confondues a été observée chez les patients traités par Spiriva Respimat (n=68 ; Incidence : 2,64 cas pour 100 patients-années) par rapport au placebo (51 ; incidence : 1,98), correspondant à un ratio de 1,33 [IC à 95% 0,93 à 1,92] dans la période de traitement programmée ; l'excès de mortalité a été observé chez les patients présentant des antécédents connus de troubles du rythme cardiaque.</p>	<p>patients atteints de BPCO (1 038 recevant la dose de 5 µg de tiotropium). Le <b>développement sur un an a été composé de deux essais contrôlés contre placebo. Les 2 études de 12 semaines consistaient en la comparaison du traitement actif (ipratropium) contre placebo.</b> L'ensemble des 6 études a comporté des mesures de la fonction pulmonaire. Les deux études d'un an ont inclus les mesures de la dyspnée, de la qualité de vie relative à l'état de santé et la survenue des exacerbations.</p> <p>[...]</p> <p>Dans une analyse rétrospective groupée des données issues des trois études contrôlées de un an et d'une étude de 6 mois conduites avec SPIRIVA RESPIMAT versus placebo, ayant inclus 6 096 patients <b>atteints de BPCO</b>, une augmentation des chiffres de mortalité toutes causes confondues a été observée chez les patients traités par SPIRIVA RESPIMAT (n=68 ; Incidence : 2,64 cas pour 100 patients-années) par rapport au placebo (51 ; incidence : 1,98), correspondant à un ratio de 1,33 [IC à 95% 0,93 à 1,92] dans la période de traitement programmée ; l'excès de mortalité a été observé chez les patients présentant des antécédents connus de troubles du rythme cardiaque.</p> <p><b>Données d'efficacité et de sécurité clinique dans le traitement de l'asthme</b></p> <p><b>Les études de phase III conduites dans l'asthme persistant consistent en deux études d'un an randomisées, en double aveugle, contrôlées contre placebo chez un total de 907 patients asthmatiques (dont 453 traités par SPIRIVA RESPIMAT) traités par l'association d'un corticostéroïde inhalé (CSI) (≥800µg de budésonide/jour ou équivalent) et d'un bronchodilatateur de longue durée d'action (LABA). Les critères de jugement principaux incluaient la mesure de la fonction pulmonaire et les exacerbations sévères.</b></p> <p><b>Études PrimoTinA dans l'asthme</b></p> <p><b>Les deux études cliniques d'un an incluant des patients asthmatiques symptomatiques malgré un traitement continu par au moins l'association d'un CSI (≥800µg de budésonide/jour ou équivalent) et d'un LABA, ont mis en évidence une amélioration cliniquement significative de la fonction pulmonaire dans les groupes de patients où était ajouté un traitement par SPIRIVA RESPIMAT comparativement à l'ajout d'un placebo.</b></p> <p><b>À la semaine 24, les améliorations moyennes des valeurs du VEMS au pic et résiduelle ont été respectivement de 0,110 litre (IC à 95 % : 0,063 à 0,158 litre ; p &lt; 0,0001) et de 0,093 litre (IC à 95 % : 0,050 à 0,137 litre ; p &lt; 0,0001). L'amélioration de la fonction pulmonaire par rapport au placebo a été maintenue</b></p>

**SPIRIVA RESPIMAT® 2,5 microgrammes/dose, solution pour inhalation**  
**Tableau comparatif AMM en date du 25/05/2011 (dernier avis de la CT) / AMM actuelle**

**AMM du 25/05/2011**

**AMM actuelle**

pendant 24 heures.  
 Dans les études PrimoTinA dans l'asthme, le risque d'exacerbations sévères de l'asthme était réduit de 21% dans le groupe de patients symptomatiques traités par CSI, LABA et tiotropium (N = 453) comparativement au groupe de patients traités par CSI, LABA et placebo (N = 454). La réduction du nombre moyen d'exacerbations sévères de l'asthme par patient-année a été de 20%.  
 Une réduction de 31% du risque de détérioration de l'asthme et une réduction de 24% du nombre moyen de détérioration de l'asthme par patient-année étaient également observées (voir Tableau 2).

Tableau 2 : Exacerbations chez les patients symptomatiques traités par une association de CSI et de LABA (études PrimoTinA dans l'asthme)

Étude	Critère	SPIRIVA RESPIMAT, en complément d'un traitement par au moins un CSI <sup>a</sup> /LABA (N = 453)	Placebo, en complément d'un traitement par au moins un CSI <sup>a</sup> /LABA (N = 454)	% de réduction du risque (IC à 95 %)	Valeur de p
Analyse groupée des deux études de phase III d'un an	Nombre de jours avant la 1 <sup>re</sup> exacerbation sévère de l'asthme	282 <sup>c</sup>	226 <sup>c</sup>	21 <sup>b</sup> (0 - 38)	0,0343
	Nombre moyen d'exacerbations sévères de l'asthme par patient-année	0,530	0,663	20 <sup>b</sup> (0 - 36)	0,0458
	Nombre de jours avant la 1 <sup>re</sup> aggravation de l'asthme	315 <sup>c</sup>	181 <sup>c</sup>	31 <sup>b</sup> (18 - 42)	< 0,0001
	Nombre moyen d'aggravations de l'asthme par patient-année	2,145	2,835	24 <sup>b</sup> (9 - 37)	0,0031

<sup>a</sup> ≥800µg de budésonide/jour ou équivalent

<sup>b</sup> Risque relatif, intervalle de confiance et valeur de p obtenus à partir d'un modèle aléatoire proportionnel de Cox avec uniquement le traitement comme effet. La réduction du risque exprimé en pourcentage est calculée avec la formule suivante : 100 (1 - risque

**SPIRIVA RESPIMAT® 2,5 microgrammes/dose, solution pour inhalation**  
**Tableau comparatif AMM en date du 25/05/2011 (dernier avis de la CT) / AMM actuelle**

AMM du 25/05/2011	AMM actuelle
	<p>relatif).</p> <p><sup>c</sup> Délai avant le premier événement : nombre de jours sous traitement écoulés avant que 25 % / 50 % des patients présentent au moins une exacerbation sévère de l'asthme/aggravation de l'asthme.</p> <p><sup>d</sup> Le risque relatif a été obtenu par une régression de Poisson pondérée par un exposant logarithmique (en année). La réduction du risque exprimé en pourcentage est calculée avec la formule suivante : <math>100 (1 - \text{risque relatif})</math>.</p> <p><b>Population pédiatrique</b>  Bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) :  L'Agence européenne des médicaments a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec SPIRIVA RESPIMAT dans tous les sous-groupes de la population pédiatrique dans le cadre du traitement de la BPCO (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).</p> <p><u>Asthme</u>  L'Agence européenne des médicaments a différé l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec SPIRIVA RESPIMAT dans un ou plusieurs sous-groupes de la population pédiatrique dans le traitement de l'asthme (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).</p> <p><u>Données d'efficacité et sécurité clinique dans le traitement de la mucoviscidose</u>  Le programme de développement clinique dans la mucoviscidose incluait 3 études multicentriques chez 959 patients âgés de 5 mois et plus. Les patients âgés de moins de 5 ans utilisaient une chambre d'inhalation (AeroChamber Plus®) munie d'un masque et étaient inclus uniquement pour une évaluation de la sécurité. Les deux études pivots (une étude de phase II de recherche de dose et une étude de phase III) comparaient les effets de SPIRIVA RESPIMAT (tiotropium 5 µg : 469 patients) par rapport au placebo (315 patients) sur la fonction pulmonaire (VEMS exprimé en pourcentage des valeurs prédites ASC<sub>0-4h</sub> (Aire Sous la Courbe), et VEMS résiduel) pendant la période de 12 semaines, randomisée, en double aveugle ; l'étude de phase III incluait de plus une phase d'extension en ouvert d'étude à long terme pouvant aller jusqu'à 12 mois. Dans ces études, tous les traitements à visée respiratoire, à l'exception des anticholinergiques, étaient autorisés comme traitement concomitant, notamment les bêta-2 agonistes à longue durée d'action, les mucolytiques et les antibiotiques.</p> <p>Les effets sur la fonction pulmonaire sont présentés dans le tableau 3. Aucune amélioration significative des symptômes et de l'état de santé (évaluation des</p>

**SPIRIVA RESPIMAT® 2,5 microgrammes/dose, solution pour inhalation**  
**Tableau comparatif AMM en date du 25/05/2011 (dernier avis de la CT) / AMM actuelle**

AMM du 25/05/2011	AMM actuelle					
	exacerbations à l'aide du RSSQ (questionnaire sur les symptômes respiratoires et systémiques) et de la qualité de vie à l'aide du questionnaire de qualité de vie dans la mucoviscidose (CFQ, Cystic Fibrosis Questionnaire) n'a été observée. Tableau 3 : Valeurs absolues des différences moyennes des variations après 12 semaines par rapport à la valeur initiale, ajustée en fonction du placebo.					
	Phase II		Phase III			
	Population globale (N <sub>Spiriva</sub> = 176, N <sub>placebo</sub> = 168)		Population globale (N <sub>Spiriva</sub> = 293, N <sub>placebo</sub> = 147)		Age ≤ 11 ans  (N <sub>Spiriva</sub> = 95, N <sub>placebo</sub> = 47)	Age ≥ 12 ans  (N <sub>Spiriva</sub> = 198, N <sub>placebo</sub> = 100)
	moyenne (IC <sub>95%</sub> )	Valeur de p	moyenne (IC <sub>95%</sub> )	Valeur de p	moyenne (IC <sub>95%</sub> )	moyenne (IC <sub>95%</sub> )
VEMS ASC <sub>0-4h</sub> (% de la valeur théorique)  Valeur absolue de la variation	3,39 (1,67 ; 5,12)	<0,001	1,64 (-0,27 ; 3,55)	0,092	-0,63 (-4,58 ; 3,32)	2,58 (0,50 ; 4,65)
VEMS ASC <sub>0-4h</sub> (litres)  Valeur absolue de la variation	0,09 (0,05 ; 0,14)	<0,001	0,07 (0,02 ; 0,12)	0,010	0,01 (-0,07 ; 0,08)	0,10 (0,03 ; 0,17)
VEMS résiduel (% de la valeur)	2,22 (0,38 ; 4,06)	0,018	1,40 (-0,50 ; 3,30)	0,150	-1,24 (-5,20 ; - 271)	2,56 (0,49 ; 4,62)

**SPIRIVA RESPIMAT® 2,5 microgrammes/dose, solution pour inhalation**  
**Tableau comparatif AMM en date du 25/05/2011 (dernier avis de la CT) / AMM actuelle**

AMM du 25/05/2011	AMM actuelle																								
théorique) <sup>a</sup> Valeur absolue de la variation																									
VEMS résiduel (litres) Valeur absolue de la variation	0,06 (0,01; 0,11)	0,028	0,07 (0,02; 0,12)	0,012	-0,01 (-0,08; 0,06)	0,10 (0,03; 0,17)																			
<p><sup>a</sup> Critères d'évaluation principaux</p> <p>Tous les effets indésirables liés au médicament observés dans les études dans la mucoviscidose sont des effets indésirables connus du tiotropium (voir rubrique 4.8). Les événements indésirables considérés comme liés au médicament les plus fréquemment observés pendant les 12 semaines de traitement en double aveugle étaient la toux (4,1%) et la sécheresse buccale (2,8%).</p> <p>Le nombre et le pourcentage de patients ayant rapporté des événements indésirables (EI) à prendre en considération spécifiquement dans la mucoviscidose quel que soit le lien de causalité sont présentés dans le tableau 4. Les signes et symptômes considérés comme des manifestations de la mucoviscidose ont augmenté en nombre avec le tiotropium, en particulier chez les patients ≤ 11 ans, bien que la différence ne soit pas statistiquement significative.</p> <p>Tableau 4 : Pourcentage de patients avec des effets indésirables à prendre en compte spécifiquement dans la mucoviscidose quel que soit le lien de causalité, par groupes d'âge, durant les 12 semaines de traitement (Phase II et Phase III regroupées)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2"></th> <th colspan="2">Age ≤11 ans</th> <th colspan="2">Age ≥12 ans</th> </tr> <tr> <th>N<sub>placebo</sub>=96</th> <th>N<sub>Spiriva</sub>=158</th> <th>N<sub>placebo</sub>=215</th> <th>N<sub>Spiriva</sub>=307</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Douleur abdominale</td> <td align="center">7,3</td> <td align="center">7,0</td> <td align="center">5,1</td> <td align="center">6,2</td> </tr> <tr> <td>Constipation</td> <td align="center">1,0</td> <td align="center">1,9</td> <td align="center">2,3</td> <td align="center">2,6</td> </tr> </tbody> </table>								Age ≤11 ans		Age ≥12 ans		N <sub>placebo</sub> =96	N <sub>Spiriva</sub> =158	N <sub>placebo</sub> =215	N <sub>Spiriva</sub> =307	Douleur abdominale	7,3	7,0	5,1	6,2	Constipation	1,0	1,9	2,3	2,6
	Age ≤11 ans		Age ≥12 ans																						
	N <sub>placebo</sub> =96	N <sub>Spiriva</sub> =158	N <sub>placebo</sub> =215	N <sub>Spiriva</sub> =307																					
Douleur abdominale	7,3	7,0	5,1	6,2																					
Constipation	1,0	1,9	2,3	2,6																					

**SPIRIVA RESPIMAT® 2,5 microgrammes/dose, solution pour inhalation**  
**Tableau comparatif AMM en date du 25/05/2011 (dernier avis de la CT) / AMM actuelle**

AMM du 25/05/2011	AMM actuelle				
	Syndrome d'occlusion distale de l'intestin	0,0	0,0	1,4	1,3
	Infections du tractus respiratoire	34,4	36,7	28,4	28,3
	Augmentation des crachats	1,0	5,1	5,6	6,2
	Exacerbations	10,4	14,6	18,6	17,9
	<p>"Syndrome d'occlusion distale de l'intestin" et "Augmentation des crachats" sont des termes préférentiels de MedDRA. "Infections du tractus respiratoire" est le groupe de terme de haut niveau de MedDRA. "Douleur abdominale", "Constipation" et "Exacerbations" sont un ensemble de termes préférentiels de MedDRA.</p> <p>Trente quatre (10,9%) des patients randomisés dans le groupe placebo et 56 (12,0%) des patients randomisés dans le groupe SPIRIVA RESPIMAT ont présenté un événement indésirable grave.</p> <p>L'Agence européenne des médicaments a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec SPIRIVA RESPIMAT dans le sous-groupe de la population pédiatrique de moins de 1 an.</p>				
<p><b>5.2. Propriétés pharmacocinétiques</b>                  [...]  <b>b) Caractéristiques pharmacocinétiques générales du principe actif après administration de la spécialité</b></p> <p><b>Absorption</b> : après inhalation de la solution chez de jeunes volontaires sains, les données concernant l'excrétion urinaire suggèrent qu'approximativement 33 % de la dose inhalée atteint la circulation systémique. En raison de la structure chimique du produit (ammonium quaternaire) et compte tenu des résultats des expérimentations <i>in vitro</i>, l'absorption digestive attendue du bromure de tiotropium (10 – 15%) est faible. La biodisponibilité absolue des solutions orales de bromure de tiotropium est de 2 à 3%.</p> <p>À l'équilibre, les concentrations plasmatiques maximales de bromure de tiotropium chez les patients souffrant de BPCO ont été de 10,5-11,7 pg/ml 10 minutes après l'administration d'une dose de 5 microgrammes délivrée par l'inhalateur Respimat, pour diminuer rapidement selon un modèle à compartiments multiples. Les concentrations plasmatiques minimales à l'équilibre ont été de 1,49-1,68 pg/ml. <del>La prise d'aliments n'est pas censée</del></p>	<p><b>5.2. Propriétés pharmacocinétiques</b>                  [...]  <b>b) Caractéristiques pharmacocinétiques générales de la substance active après l'administration de la spécialité</b></p> <p><b>Absorption</b> : après inhalation de la solution chez de jeunes volontaires sains, les données concernant l'excrétion urinaire suggèrent qu'approximativement 33 % de la dose inhalée atteint la circulation systémique. En raison de la structure chimique du produit (ammonium quaternaire) et compte tenu des résultats des expérimentations <i>in vitro</i>, l'absorption digestive attendue du bromure de tiotropium (10 – 15%) est faible. La biodisponibilité absolue des solutions orales de bromure de tiotropium est de 2 à 3%. <b>La prise d'aliments n'a à priori pas d'influence sur l'absorption de cet ammonium quaternaire.</b></p> <p>À l'équilibre, les concentrations plasmatiques maximales de bromure de tiotropium chez les patients souffrant de BPCO ont été de 10,5-11,7 pg/ml 10 minutes après l'administration d'une dose de 5 microgrammes délivrée par l'inhalateur RESPIMAT, pour diminuer rapidement selon un modèle à compartiments multiples. Les concentrations plasmatiques minimales à l'équilibre ont été de 1,49-1,68 pg/ml. <b>Après l'administration de la même dose à</b></p>				

**SPIRIVA RESPIMAT® 2,5 microgrammes/dose, solution pour inhalation**  
**Tableau comparatif AMM en date du 25/05/2011 (dernier avis de la CT) / AMM actuelle**

AMM du 25/05/2011	AMM actuelle
<p>influer l'absorption de cet ammonium quaternaire.</p> <p>[...]</p> <p><b>Elimination</b> : la demi-vie d'élimination terminale du bromure de tiotropium est comprise entre 5 et 6 jours après inhalation.</p> <p>[...]</p> <p>La clairance rénale du bromure de tiotropium est plus élevée que la clairance de la créatinine, reflétant une sécrétion urinaire.</p> <p>[...]</p> <p><b>c) Caractéristiques pharmacocinétiques dans des populations particulières</b></p> <p><b>Sujet âgé</b> : [...]</p> <p><b>Insuffisance rénale</b> : [...]</p> <p>.</p> <p><b>Pédiatrie</b> : voir rubrique 4.2.</p>	<p>des patients asthmatiques, la concentration plasmatique maximale de tiotropium à l'état d'équilibre, atteinte en 5 minutes, est de 5,15 pg/ml.</p> <p>[...]</p> <p><b>Elimination</b> : la demi-vie d'élimination terminale du bromure de tiotropium <b>chez le volontaire sain et chez les patients atteints de BPCO après inhalation</b> est comprise entre 5 et 6 jours. La demi-vie mesurée chez des patients asthmatiques a été de 34 heures. [...]</p> <p>Après l'administration chez des patients asthmatiques, 11,9 % (0,595 µg) de la dose ont été excrétés sous forme inchangée dans les urines pendant une période de 24 heures à l'état d'équilibre. La clairance rénale du bromure de tiotropium est plus élevée que la clairance de la créatinine, reflétant une sécrétion urinaire.</p> <p>[...]</p> <p><b>c) Caractéristiques pharmacocinétiques dans des populations particulières:</b></p> <p><b>Sujet âgé</b>: [...]</p> <p>Il n'a pas été mis en évidence de différence d'exposition systémique au tiotropium en fonction de l'âge chez des patients asthmatiques.</p> <p><b>Insuffisance rénale</b> : [...]</p> <p>Il n'a pas mis en évidence d'augmentation significative de l'exposition systémique après inhalation de tiotropium chez les patients asthmatiques présentant une insuffisance rénale légère (Cl<sub>CR</sub> de 50 à 80 ml/mn) par rapport aux patients présentant une fonction rénale normale.</p> <p>[...]</p> <p><b>Pédiatrie</b> : Le programme de développement dans la bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) ne comprenait pas l'étude des patients pédiatriques (voir rubrique 4.2). Les patients pédiatriques ont été étudiés dans le cadre du programme clinique dans la mucoviscidose qui comprenait également des adultes.</p> <p>Après une inhalation de 5 µg de tiotropium, la concentration plasmatique de tiotropium chez les patients âgés de 5 ans et plus atteints de mucoviscidose était de 10,1 pg/ml à l'état d'équilibre 5 minutes après l'administration et a</p>

**SPIRIVA RESPIMAT® 2,5 microgrammes/dose, solution pour inhalation**  
**Tableau comparatif AMM en date du 25/05/2011 (dernier avis de la CT) / AMM actuelle**

AMM du 25/05/2011	AMM actuelle
[...]	ensuite diminué rapidement. La fraction de dose disponible chez les patients de moins de 5 ans atteints de mucoviscidose ayant utilisé la chambre d'inhalation munie d'un masque facial était environ 3 à 4 fois plus faible que celle observée chez les patients atteints de mucoviscidose âgés de 5 ans et plus. Chez les patients de moins de 5 ans atteints de mucoviscidose, le niveau d'exposition systémique au tiotropium était fonction du poids corporel. [...]