

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

SPIRIVA 18 microgrammi, polvere per inalazione, capsula rigida

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni capsula contiene 22,5 microgrammi di tiotropio bromuro monoidrato equivalenti a 18 microgrammi di tiotropio.

La dose rilasciata (dose che viene rilasciata dal boccaglio del dispositivo HandiHaler) è di 10 microgrammi di tiotropio.

Eccipiente con effetto noto:

Ogni capsula contiene 5,5 milligrammi di lattosio (come monoidrato).

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere per inalazione, capsula rigida.

Capsule rigide contenenti la polvere per inalazione, di colore verde chiaro, con il codice di prodotto TI 01 ed il logo aziendale stampato sulla capsula.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Tiotropio è indicato per la terapia broncodilatatoria di mantenimento nel sollievo dei sintomi di pazienti affetti da broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Il medicinale deve essere impiegato esclusivamente per uso inalatorio.

Il dosaggio raccomandato di tiotropio bromuro è l'inalazione del contenuto di una capsula una volta al giorno, allo stesso orario, effettuata con il dispositivo HandiHaler.

La dose raccomandata non deve essere superata.

Le capsule di tiotropio bromuro sono solo per inalazione e non per somministrazione orale.

Le capsule di tiotropio bromuro non devono essere ingerite.

Tiotropio bromuro deve essere inalato solo con il dispositivo HandiHaler.

Popolazioni speciali

I pazienti anziani possono utilizzare tiotropio bromuro alla dose raccomandata.

I pazienti con insufficienza renale possono utilizzare tiotropio bromuro alla dose raccomandata. Per pazienti con insufficienza renale da moderata a grave (clearance della creatinina ≤ 50 ml/min) vedere il paragrafo 4.4 e il paragrafo 5.2.

I pazienti con insufficienza epatica possono utilizzare tiotropio bromuro alla dose raccomandata (vedere paragrafo 5.2).

Popolazione pediatrica

BPCO

Non esiste alcuna indicazione per un uso specifico nella popolazione pediatrica (al di sotto dei 18 anni) per l'indicazione descritta al paragrafo 4.1.

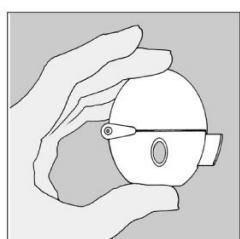
Fibrosi cistica

La sicurezza e l'efficacia di Spiriva 18 microgrammi nei bambini e negli adolescenti non sono state stabilite. Non ci sono dati disponibili.

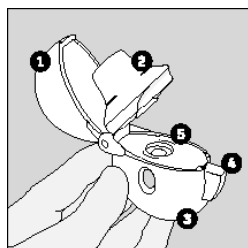
Modo di somministrazione

Per garantire una corretta somministrazione del medicinale il paziente deve essere istruito sull'utilizzo dell'inalatore da parte del medico o di altro operatore sanitario.

Istruzioni per la manipolazione e l'uso

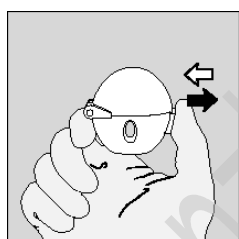


Si ricordi di seguire attentamente le istruzioni fornite dal suo medico per l'utilizzo di Spiriva. Il dispositivo HandiHaler è stato messo a punto appositamente per Spiriva. Non deve utilizzarlo per l'assunzione di altri medicinali. Può utilizzare il dispositivo HandiHaler fino ad un anno per assumere il medicinale.

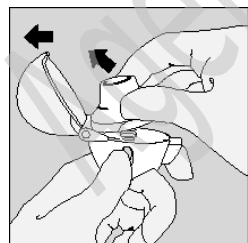


Descrizione di HandiHaler

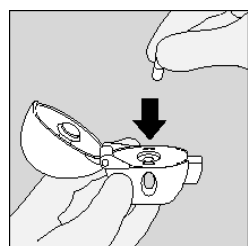
- 1 Cappuccio di chiusura antipolvere
- 2 Boccaglio
- 3 Base
- 4 Pulsante di foratura
- 5 Camera centrale



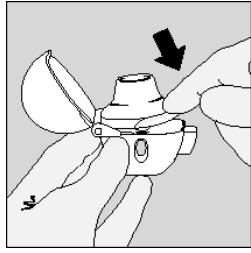
1. Per sbloccare il cappuccio di chiusura antipolvere premere il pulsante di foratura completamente e poi lasciarlo andare.



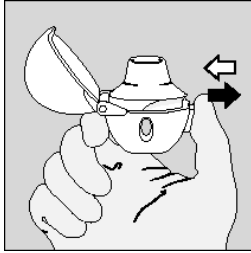
2. Aprire completamente il cappuccio di chiusura antipolvere sollevandolo verso l'alto.
Quindi aprire il boccaglio spingendolo verso l'alto.



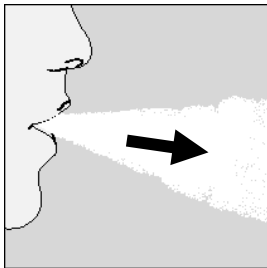
3. Estrarre una capsula di SPIRIVA dal blister (solo immediatamente prima dell'uso) e inserirla nella camera centrale (5), come illustrato. Non importa in quale modo sia orientata la capsula nella camera.



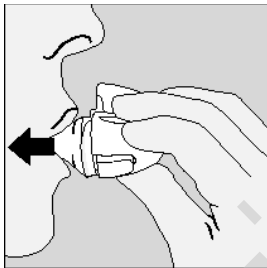
4. Chiudere bene il boccaglio fino a quando si sente un click, lasciando aperto il cappuccio di chiusura antipolvere.



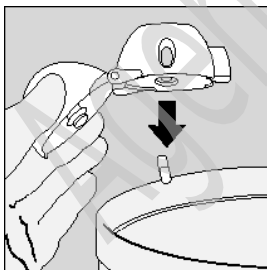
5. Tenere il dispositivo HandiHaler con il boccaglio rivolto verso l'alto e premere a fondo una volta sola il pulsante di foratura e rilasciare. Questa azione crea fori nella capsula che permette al medicinale di essere rilasciato durante l'inspirazione.



6. Espirare completamente.
Importante: evitare sempre di respirare nel boccaglio.

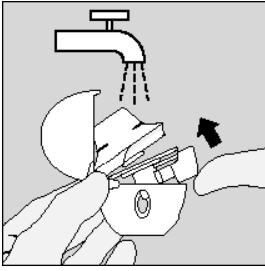


7. Portare il dispositivo HandiHaler alla bocca e chiudere le labbra fermamente intorno al boccaglio. Tenere la testa in posizione verticale ed inspirare lentamente e profondamente ma ad una velocità sufficiente a udire o sentire vibrare la capsula.
Inspirare fino a quando i polmoni non siano pieni; poi trattenere il respiro fino a quando possibile e nello stesso tempo sfilare il dispositivo HandiHaler dalla bocca.
Riprendere a respirare normalmente.
Ripetere i punti 6 e 7 una volta al fine di svuotare completamente la capsula.



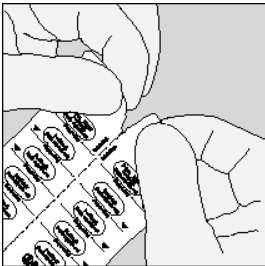
8. Aprire ancora il boccaglio. Rovesciare la capsula utilizzata e gettarla. Chiudere il boccaglio e il cappuccio di chiusura antipolvere per conservare il dispositivo HandiHaler.

Pulizia del dispositivo HandiHaler

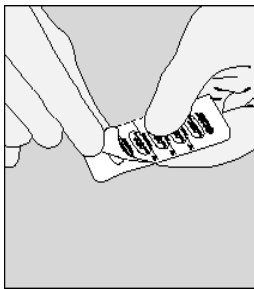


Pulire il dispositivo HandiHaler una volta al mese. Aprire il cappuccio di chiusura antipolvere e il bocaglio. Quindi aprire la base sollevando il pulsante di foratura. Risciacquare tutto l'inalatore con acqua calda per rimuovere la polvere. Asciugare il dispositivo HandiHaler accuratamente rovesciando l'eccesso di acqua su una salvietta di carta e lasciandolo all'aria, mantenendo il cappuccio di chiusura antipolvere, il bocaglio e la base aperti. Poiché occorrono 24 ore per l'asciugatura all'aria, il dispositivo deve essere pulito subito dopo l'utilizzo affinché sia pronto per l'inalazione successiva. Se necessario, la parte esterna del bocaglio può essere pulita con un panno umido ma non bagnato.

Utilizzo del blister

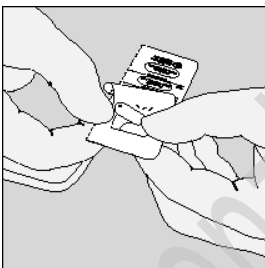


A. Dividere a metà il blister tirando lungo la linea perforata



B. Sollevare il foglio posto sulla faccia posteriore utilizzando la linguetta fino a che una capsula non sia completamente visibile (solo immediatamente prima dell'uso).

Nel caso una seconda capsula sia inavvertitamente esposta all'aria, deve essere eliminata.



C. Estrarre la capsula.

Le capsule di SPIRIVA contengono solo una piccola quantità di polvere, quindi la capsula è riempita solo in parte.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o all'eccipiente elencato al paragrafo 6.1 o all'atropina o ai suoi derivati, ad esempio ipratropio o ossitropio.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Tiotropio bromuro, broncodilatatore di mantenimento, da assumere una volta al giorno, non deve essere utilizzato nel trattamento iniziale di episodi acuti di broncospasmo, quale terapia di emergenza.

Possono verificarsi reazioni di ipersensibilità immediata dopo la somministrazione di tiotropio bromuro polvere per inalazione.

In linea con la sua attività anticolinergica, tiotropio bromuro deve essere utilizzato con cautela nei pazienti con glaucoma ad angolo chiuso, iperplasia prostatica od ostruzione del collo della vescica (vedere paragrafo 4.8).

I medicinali somministrati per via inalatoria possono causare broncospasmo indotto dall'inalazione.

Tiotropio deve essere utilizzato con cautela nei pazienti con infarto miocardico recente, da meno di 6 mesi; nei pazienti che abbiano manifestato una qualsiasi aritmia instabile o pericolosa per la vita o un'aritmia cardiaca che abbia richiesto un intervento o una modifica della terapia farmacologica nell'anno precedente; nei pazienti ospedalizzati per insufficienza cardiaca (Classe NYHA III o IV) nell'anno precedente. Tali pazienti sono stati esclusi dagli studi clinici e queste condizioni possono essere influenzate dal meccanismo di azione anticolinergico.

Poiché la concentrazione plasmatica del medicinale aumenta al diminuire della funzionalità renale, nei pazienti con insufficienza renale da moderata a grave (clearance della creatinina ≤ 50 ml/min), tiotropio bromuro deve essere utilizzato solo se i benefici attesi superano i potenziali rischi. Non ci sono dati a lungo termine in pazienti con insufficienza renale grave (vedere paragrafo 5.2).

I pazienti devono essere avvisati di evitare che la polvere del medicinale venga a contatto con gli occhi. Devono essere informati che ciò può avere come conseguenza una precipitazione o peggioramento del glaucoma ad angolo chiuso, dolore o disturbo oculare, temporaneo offuscamento della vista, aloni visivi o immagini colorate in associazione ad occhi arrossati da congestione congiuntivale ed edema corneale. Se si dovesse sviluppare una qualsiasi combinazione di questi sintomi oculari, i pazienti devono sospendere l'utilizzo di tiotropio bromuro e consultare immediatamente uno specialista.

La secchezza delle fauci che è stata osservata con il trattamento di anticolinergici, a lungo termine può essere associata a carie dentarie.

Tiotropio bromuro non deve essere utilizzato più di una volta al giorno (vedere paragrafo 4.9).

SPIRIVA capsule contiene 5,5 mg di lattosio monoidrato. Questa quantità normalmente non causa problemi nei pazienti intolleranti al lattosio. I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit totale di lattasi, o da malassorbimento di glucosio-galattosio, non devono assumere questo medicinale. L'eccipiente lattosio monoidrato può contenere piccole quantità di proteine del latte che possono causare reazioni allergiche.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Benché non siano stati effettuati studi formali di interazione farmacologica, tiotropio bromuro polvere per inalazione è stato utilizzato in concomitanza con altri medicinali senza evidenza clinica di interazioni. Questi comprendono broncodilatatori simpaticomimetici, metilxantine, steroidi orali e per inalazione, comunemente utilizzati nel trattamento della BPCO.

Non è emerso che l'uso di LABA o ICS alteri l'esposizione a tiotropio.

La co-somministrazione di tiotropio bromuro ed altri medicinali contenenti anticolinergici non è stata studiata e pertanto non è raccomandata.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

I dati relativi all'uso di tiotropio in donne in gravidanza sono in numero molto limitato. Gli studi sugli animali non indicano effetti dannosi diretti o indiretti con riferimento alla tossicità riproduttiva a dosi clinicamente rilevanti (vedere paragrafo 5.3). A scopo precauzionale, è preferibile evitare l'uso di SPIRIVA durante la gravidanza.

Allattamento

Non è noto se tiotropio bromuro sia escreto nel latte materno. Nonostante studi effettuati su roditori abbiano dimostrato che solo una piccola quantità di tiotropio bromuro è escreta nel latte materno, l'uso di SPIRIVA non è raccomandato durante l'allattamento. Tiotropio bromuro è una sostanza a lunga durata d'azione. La decisione di continuare o sospendere l'allattamento piuttosto che continuare o sospendere la terapia con SPIRIVA deve essere presa tenendo in considerazione il beneficio dell'allattamento per il bambino e della terapia con SPIRIVA per la madre.

Fertilità

Non sono disponibili dati clinici sulla fertilità per tiotropio. Uno studio non clinico condotto con tiotropio non ha messo in evidenza alcun effetto avverso sulla fertilità (vedere paragrafo 5.3).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Non sono stati effettuati studi sulla capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. Il verificarsi di vertigini, visione offuscata o cefalea può influire sulla capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Molti degli effetti indesiderati elencati possono essere attribuiti alle proprietà anticolinergiche di SPIRIVA.

Tabella riassuntiva delle reazioni avverse

La frequenza assegnata agli effetti indesiderati sotto elencati è basata sui tassi grezzi di incidenza delle reazioni avverse al medicinale (cioè eventi attribuiti a tiotropio) osservati nel gruppo trattato con tiotropio (9.647 pazienti), ottenuti raggruppando i dati derivanti da 28 studi clinici controllati verso placebo che prevedevano periodi di trattamento compresi tra quattro settimane e quattro anni.

La frequenza è definita sulla base della seguente convenzione:

Molto comune ($\geq 1/10$); comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$); non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), molto raro ($< 1/10.000$), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA	Frequenza
--	------------------

<u>Disturbi del metabolismo e della nutrizione</u>	
Disidratazione	Non nota
<u>Patologie del sistema nervoso</u>	
Vertigini	Non comune
Cefalea	Non comune
Alterazioni del gusto	Non comune
Insonnia	Raro
<u>Patologie dell'occhio</u>	
Visione offuscata	Non comune
Glaucoma	Raro
Aumento della pressione intraoculare	Raro
<u>Patologie cardiache</u>	
Fibrillazione atriale	Non comune
Tachicardia sopraventricolare	Raro
Tachicardia	Raro
Palpitazioni	Raro
<u>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche</u>	
Faringite	Non comune
Disfonia	Non comune
Tosse	Non comune
Broncospasmo	Raro
Epistassi	Raro
Laringite	Raro
Sinusite	Raro
<u>Patologie gastrointestinali</u>	
Secchezza della bocca	Comune
Malattia da reflusso gastroesofageo	Non comune
Stipsi	Non comune
Candidosi orofaringea	Non comune
Ostruzione intestinale, incluso ileo paralitico	Raro
Gengivite	Raro
Glossite	Raro
Disfagia	Raro
Stomatite	Raro
Nausea	Raro
Carie dentaria	Non nota
<u>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo, disturbi del sistema immunitario</u>	
Eruzione cutanea	Non comune
Orticaria	Raro
Prurito	Raro
Ipersensibilità (comprese le reazioni immediate)	Raro
Angioedema	Raro
Reazione anafilattica	Non nota
Infezione della pelle, ulcerazione della pelle	Non nota
Pelle secca	Non nota

<u>Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo</u>	
Tumefazione articolare	Non nota
<u>Patologie renali e urinarie</u>	
Disuria	Non comune
Ritenzione urinaria	Non comune
Infezione del tratto urinario	Raro

Descrizione delle reazioni avverse selezionate

Negli studi clinici controllati, gli effetti indesiderati comunemente osservati erano quelli anticolinergici, come la secchezza della bocca che si è verificata in circa il 4% dei pazienti.

In 28 studi clinici, la secchezza della bocca ha portato all'interruzione del trattamento da parte di 18 dei 9.647 pazienti trattati con tiotropio (0,2%).

Effetti indesiderati gravi coerenti con gli effetti anticolinergici includono glaucoma, stipsi ed ostruzione intestinale compreso ileo paralitico così come ritenzione urinaria.

Altre popolazioni speciali

Un'aumentata incidenza degli effetti anticolinergici può verificarsi con l'aumentare dell'età.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo www.agenziafarmaco.gov.it/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa".

4.9 Sovradosaggio

Dosi elevate di tiotropio bromuro possono indurre la comparsa di segni e sintomi anticolinergici.

Comunque, nei volontari sani non sono stati osservati effetti avversi sistemici anticolinergici a seguito dell'inalazione di una dose unica fino a 340 microgrammi di tiotropio bromuro. Inoltre, non sono stati osservati effetti avversi rilevanti, oltre alla secchezza delle fauci, a seguito della somministrazione di tiotropio bromuro fino a 170 microgrammi per 7 giorni. In uno studio a dosi multiple condotto in pazienti con BPCO, trattati con una dose massima giornaliera di 43 microgrammi di tiotropio bromuro per 4 settimane, non sono stati osservati effetti indesiderati significativi.

Tiotropio bromuro è caratterizzato da una bassa biodisponibilità orale, pertanto è improbabile che l'ingestione involontaria delle capsule per via orale possa causare un'intossicazione acuta.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Altri farmaci per le sindromi ostruttive delle vie respiratorie per aerosol, anticolinergici, codice ATC: R03B B04

Meccanismo d'azione

Tiotropio bromuro è un antagonista dei recettori muscarinici a lunga durata d'azione, nella pratica clinica spesso definito come anticolinergico. Attraverso il legame con i recettori muscarinici della muscolatura liscia bronchiale, tiotropio bromuro inibisce gli effetti colinergici (broncocostrittori) dell'acetilcolina, rilasciata

dalle terminazioni nervose parasimpatiche. Presenta un'affinità simile per i sottotipi dei recettori muscarinici da M₁ a M₅. Nelle vie aeree, tiotropio bromuro antagonizza in modo competitivo e reversibile i recettori M₃ inducendo rilassamento. L'effetto è risultato dose-dipendente ed è durato per più di 24 ore. La lunga durata è probabilmente dovuta alla sua dissociazione molto lenta dai recettori M₃, mostrando un'emivita di dissociazione significativamente maggiore rispetto a quella di ipratropio. Essendo un anticolinergico N-quaternario tiotropio bromuro è (bronco-) selettivo se somministrato per via inalatoria dimostrando un intervallo terapeutico accettabile prima dell'insorgenza di effetti sistemici anticolinergici.

Effetti farmacodinamici

La broncodilatazione è principalmente un effetto locale (sulle vie aeree), e non un effetto sistemico. La dissociazione dai recettori M₂ è più rapida rispetto ai recettori M₃ e ciò ha determinato negli studi funzionali *in-vitro*, una selettività (cineticamente controllata) per il sottotipo recettoriale M₃ rispetto al sottotipo M₂. L'elevata potenza e la lenta dissociazione dal recettore si riflettono clinicamente in una broncodilatazione significativa e di lunga durata in pazienti con BPCO.

Elettrofisiologia cardiaca

Elettrofisiologia: in uno studio specifico sul QT condotto in 53 volontari sani, Spiriva alla dose di 18 mcg e 54 mcg (cioè tre volte la dose terapeutica) somministrato per 12 giorni non ha prolungato in modo significativo gli intervalli QT dell'ECG.

Efficacia e sicurezza clinica

Il programma di sviluppo clinico includeva quattro studi della durata di un anno e due studi della durata di sei mesi, randomizzati, in doppio cieco in 2.663 pazienti (1.308 trattati con tiotropio bromuro). Il programma di un anno consisteva in due studi controllati verso placebo e due studi verso un medicinale di controllo attivo (ipratropio). I due studi di sei mesi erano entrambi controllati verso salmeterolo e placebo. Questi studi includevano la valutazione della funzione polmonare e della dispnea, delle riacutizzazioni e della qualità della vita correlata allo stato di salute.

Funzione polmonare

Tiotropio bromuro, somministrato una volta al giorno, ha prodotto un miglioramento significativo della funzione polmonare (volume espiratorio forzato in un secondo, FEV₁, e capacità vitale forzata, FVC) entro 30 minuti dalla prima dose che si è mantenuto per 24 ore. La farmacodinamica allo stato stazionario è stata raggiunta entro una settimana con il maggior effetto di broncodilatazione osservato entro il terzo giorno. Tiotropio bromuro ha significativamente migliorato il picco di flusso espiratorio (PEF) mattutino e serale misurato dalle registrazioni giornaliere dei pazienti. Gli effetti broncodilatatori di tiotropio bromuro si sono mantenuti nel corso dell'anno di somministrazione senza l'insorgenza di tolleranza.

Uno studio clinico randomizzato, controllato verso placebo, condotto su 105 pazienti affetti da BPCO ha dimostrato che la broncodilatazione, rispetto al placebo, si manteneva nelle 24 ore di intervallo terapeutico, indipendentemente dal fatto che il medicinale venisse somministrato la mattina o la sera.

Studi clinici (fino a 12 mesi)

Dispnea, tolleranza allo sforzo

Tiotropio bromuro ha migliorato significativamente la dispnea (valutata utilizzando l'indice di dispnea transitorio). Questo miglioramento si è mantenuto per la durata del trattamento.

L'effetto del miglioramento della dispnea sulla tolleranza allo sforzo è stato valutato in due studi randomizzati, in doppio cieco, controllati verso placebo condotti su 433 pazienti affetti da BPCO di grado da moderato a grave. In questi studi, il trattamento per sei settimane con SPIRIVA ha prodotto un miglioramento significativo del tempo di resistenza allo sforzo limitato dai sintomi misurato al cicloergometro al 75% della capacità di lavoro massimale, pari al 19,7%, (studio A) e al 28,3% (studio B) rispetto a placebo.

Qualità della vita correlata allo stato di salute

In uno studio della durata di 9 mesi, randomizzato, in doppio cieco, controllato verso placebo condotto su 492 pazienti, SPIRIVA ha migliorato la qualità della vita correlata allo stato di salute, come determinato dal punteggio totale del St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ). La percentuale di pazienti trattata con SPIRIVA che ha ottenuto un miglioramento significativo nel punteggio totale dell'SGRQ (cioè > 4 unità) era superiore del 10,9% rispetto a quella trattata con placebo (59,1% nel gruppo trattato con Spiriva verso 48,2% nel gruppo trattato con placebo (p=0,029)). La differenza media tra i due gruppi era di 4,19 unità (p=0,001; intervallo di confidenza: 1,69 – 6,68). I miglioramenti dei sottodomini del punteggio SGRQ sono stati di 8,19 unità per “sintomi”, di 3,91 unità per “attività” e di 3,61 unità per “impatto sulla vita quotidiana”. I miglioramenti di tutti questi singoli sottodomini erano statisticamente significativi.

Riacutizzazioni della BPCO

In uno studio randomizzato, in doppio cieco, controllato verso placebo condotto su 1.829 pazienti con BPCO da moderata a grave, tiotropio bromuro ha ridotto in modo statisticamente significativo la percentuale di pazienti che ha manifestato riacutizzazioni della BPCO (da 32,2% a 27,8%) e ha ridotto in modo statisticamente significativo il numero di riacutizzazioni del 19% (da 1,05 a 0,85 eventi per anno-paziente di esposizione). Inoltre, il 7,0% dei pazienti nel gruppo trattato con tiotropio bromuro e il 9,5% dei pazienti nel gruppo che ha assunto il placebo sono stati ospedalizzati per riacutizzazioni della BPCO (p=0,056). Il numero di ospedalizzazioni dovute alla BPCO è stato ridotto del 30% (da 0,25 a 0,18 eventi per anno-paziente di esposizione).

Uno studio clinico della durata di un anno, randomizzato, in doppio cieco, double-dummy, a gruppi paralleli, ha confrontato l'effetto del trattamento con 18 microgrammi di SPIRIVA una volta al giorno con l'effetto del trattamento con 50 microgrammi di salmeterolo somministrato due volte al giorno con inalatore dosatore sotto pressione (HFA pMDI), sull'incidenza di riacutizzazioni moderate e gravi in 7.376 pazienti con BPCO e una storia di riacutizzazioni nell'anno precedente.

Tabella 1: Riassunto degli endpoint della riacutizzazione

Endpoint	SPIRIVA 18 microgrammi (HandiHaler) N = 3.707	Salmeterolo 50 microgrammi (HFA pMDI) N = 3.669	Rapporto (95% IC)	Valore di p
Tempo [giorni] alla prima riacutizzazione [†]	187	145	0,83 (0,77 – 0,90)	<0,001
Tempo alla prima riacutizzazione grave (ricovero ospedaliero) [§]	-	-	0,72 (0,61 – 0,85)	<0,001
Pazienti con riacutizzazione ≥1, n (%) [*]	1.277 (34,4)	1.414 (38,5)	0,90 (0,85 – 0,95)	<0,001
Pazienti con riacutizzazione grave (ricovero ospedaliero) ≥1, n (%) [*]	262 (7,1)	336 (9,2)	0,77 (0,66 – 0,89)	<0,001

† Tempo [giorni] si riferisce al primo quartile di pazienti. L'analisi del tempo all'evento è stata effettuata utilizzando il modello di Cox della regressione dei rischi proporzionali con centro (aggregato) e trattamento come covariate; il rapporto si riferisce al rapporto di rischio.

§ L'analisi del tempo all'evento è stata effettuata utilizzando il modello di Cox della regressione dei rischi proporzionali con centro (aggregato) e trattamento come covariate; il rapporto si riferisce al rapporto di rischio. Il tempo [giorni] per il primo quartile di pazienti non può essere calcolato, perché la percentuale di pazienti con grave riacutizzazione era troppo bassa.

* Il numero di pazienti con evento è stato valutato utilizzando il test Cochran-Mantel-Haenszel stratificato per centro aggregato; il rapporto si riferisce al rapporto di rischio.

Rispetto a salmeterolo, SPIRIVA aumentava il tempo alla prima riacutizzazione (187 giorni rispetto a 145 giorni), con un 17% di riduzione del rischio (rapporto di rischio, 0,83; 95% intervallo di confidenza [IC], da 0,77 a 0,90; $p < 0,001$). Spiriva aumentava anche il tempo alla prima riacutizzazione grave (ricovero ospedaliero) (rapporto di rischio, 0,72; 95% IC, da 0,61 a 0,85; $p < 0,001$).

Studi clinici a lungo termine (più di 1 anno, fino a 4 anni)

In uno studio clinico della durata di 4 anni, randomizzato, in doppio cieco, controllato verso placebo e condotto su 5.993 pazienti (3.006 trattati con placebo e 2.987 trattati con SPIRIVA), il miglioramento del FEV₁ dovuto alla somministrazione di SPIRIVA, rispetto al placebo, rimaneva costante per i 4 anni. Una maggiore percentuale di pazienti nel gruppo trattato con SPIRIVA rispetto al gruppo trattato con placebo (63,8% vs. 55,4%, $p < 0,001$) ha completato ≥ 45 mesi di trattamento. La velocità annualizzata di declino del FEV₁ confrontata con il placebo era simile per SPIRIVA e per il placebo. Durante il trattamento, si è verificata una riduzione del rischio di morte del 16%. Il tasso di incidenza di mortalità era di 4,79 per 100 anni-paziente nel gruppo trattato con placebo verso 4,10 per 100 anni-paziente nel gruppo trattato con tiotropio (hazard ratio (tiotropio/placebo) = 0,84, 95% IC = 0,73, 0,97). Il trattamento con tiotropio riduceva il rischio di insufficienza respiratoria (come indicato dalla registrazione degli eventi avversi) del 19% (2,09 vs. 1,68 casi per 100 anni-paziente, rischio relativo (tiotropio/placebo) = 0,81, 95% IC = 0,65, 0,999).

Studio controllato verso tiotropio

È stato condotto uno studio a lungo termine, su larga scala, randomizzato, in doppio cieco, controllato verso trattamento attivo con un periodo di osservazione fino a 3 anni, per confrontare l'efficacia e la sicurezza di Spiriva HandiHaler e Spiriva Respimat (5.694 pazienti trattati con Spiriva HandiHaler; 5.711 pazienti trattati con Spiriva Respimat). Gli endpoint primari erano il tempo alla prima riacutizzazione della BPCO, il tempo alla morte per tutte le cause e, in un sotto studio (906 pazienti), il FEV₁ di valle (pre-dose).

Il tempo alla prima riacutizzazione della BPCO era numericamente simile durante lo studio con Spiriva HandiHaler e Spiriva Respimat (hazard ratio (Spiriva HandiHaler/Spiriva Respimat) 1,02 con 95% IC da 0,97 a 1,08). Il numero mediano di giorni alla prima riacutizzazione della BPCO era di 719 giorni per Spiriva HandiHaler e di 756 giorni per Spiriva Respimat.

L'effetto broncodilatatore di Spiriva HandiHaler perdurava per 120 settimane ed era simile a quello di Spiriva Respimat. La differenza media del FEV₁ di valle di Spiriva HandiHaler rispetto a quello di Spiriva Respimat era di 0,010 l (95% IC da -0,018 a 0,038 l).

Nello studio TIOSPIR, successivo alla commercializzazione, che confrontava Spiriva Respimat e Spiriva HandiHaler, la mortalità per tutte le cause, incluso il follow up dello stato vitale era simile durante lo studio con Spiriva HandiHaler e Spiriva Respimat (hazard ratio (Spiriva HandiHaler/Spiriva Respimat) 1,04 con 95% IC da 0,91 a 1,19).

Popolazione pediatrica

L'Agenzia europea dei medicinali ha previsto l'esonero dall'obbligo di presentare i risultati degli studi con Spiriva in tutti i sottogruppi della popolazione pediatrica per BPCO e fibrosi cistica (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

a) Introduzione generale

Tiotropio bromuro è un composto ammonio quaternario non chirale ed è moderatamente solubile in acqua. Tiotropio bromuro è somministrato come polvere secca per inalazione. Generalmente tramite inalazione, la

maggior parte della dose rilasciata si deposita nel tratto gastrointestinale, e in quantità minore nell'organo bersaglio che è il polmone. Molti dei dati farmacocinetici qui di seguito descritti sono stati ottenuti con dosi superiori rispetto a quelle raccomandate per la terapia.

b) Caratteristiche generali del principio attivo dopo somministrazione della specialità medicinale

Assorbimento: dopo inalazione della polvere secca da parte di volontari sani giovani, la biodisponibilità assoluta del 19,5% suggerisce che la frazione che raggiunge il polmone è altamente biodisponibile. Le soluzioni orali di tiotropio bromuro hanno una biodisponibilità assoluta del 2-3%.

Le concentrazioni plasmatiche massime di tiotropio bromuro sono state osservate 5-7 minuti dopo l'inalazione. Allo stato stazionario, i livelli plasmatici massimi di tiotropio in pazienti con BPCO erano pari a 12,9 pg/ml e decrescevano rapidamente in modo multi-compartimentale. Le concentrazioni di valle allo stato stazionario erano pari a 1,71 pg/ml.

L'esposizione sistemica conseguente l'inalazione di tiotropio tramite il dispositivo HandiHaler era simile a quella di tiotropio inalato tramite l'inalatore Respimat.

Distribuzione: tiotropio ha un legame alle proteine plasmatiche del 72% e mostra un volume di distribuzione di 32 l/kg. Non sono note le concentrazioni locali nel polmone, ma la modalità di somministrazione suggerisce concentrazioni considerevolmente più elevate nel polmone. Studi effettuati nei ratti hanno dimostrato che tiotropio bromuro non attraversa la barriera emato-encefalica in misura rilevante.

Biotrasformazione: l'entità della biotrasformazione è scarsa. Ciò si evince dall'escrezione urinaria del 74% del medicinale immodificato dopo somministrazione endovenosa in volontari sani giovani. L'estere di tiotropio bromuro è scisso per via non enzimatica nell'alcool (N-metilscofina) e nel composto acido (acido ditienilglicolico) che sono inattivi sui recettori muscarinici. Esperimenti *in-vitro* con microsomi epatici ed epatociti umani suggeriscono che un'ulteriore quantità di medicinale (< 20% della dose dopo somministrazione endovenosa) è metabolizzata con ossidazione citocromo P450 (CYP) dipendente e successiva coniugazione con glutazione in una varietà di metaboliti di Fase-II.

Studi *in vitro* su microsomi epatici rivelano che la via enzimatica può essere inibita dagli inibitori del CYP 2D6 (e 3A4), chinidina, ketoconazolo e gestodene. Così il citocromo CYP 2D6 e 3A4 sono coinvolti nella via metabolica che è responsabile dell'eliminazione di una parte più piccola della dose.

Tiotropio bromuro anche a concentrazioni superiori a quelle terapeutiche non inibisce il CYP 1A1, 1A2, 2B6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 o 3A nei microsomi epatici umani.

Eliminazione: l'emivita effettiva di tiotropio è compresa tra 27 e 45 ore nei pazienti con BPCO. La clearance totale è stata di 880 ml/min dopo una dose endovenosa in volontari sani giovani. Somministrato per via endovenosa tiotropio è principalmente escreto in forma immodificata nelle urine (74%). Dopo assunzione per via inalatoria della polvere secca da parte di pazienti con BPCO, allo stato stazionario il 7% (1,3 µg) della sostanza immodificata è escreto per via urinaria nelle 24 ore e la quantità rimanente, essendo un medicinale principalmente non assorbito dall'intestino, viene eliminata con le feci. La clearance renale di tiotropio supera la clearance della creatinina, indicando secrezione nelle urine. Dopo l'inalazione giornaliera cronica da parte di pazienti con BPCO, lo stato stazionario farmacocinetico è stato raggiunto entro 7 giorni senza accumuli successivi.

Linearità/non linearità: tiotropio dimostra una farmacocinetica lineare nell'intervallo terapeutico indipendente dalla formulazione.

c) Caratteristiche nei pazienti

Pazienti anziani: come previsto per tutti i medicinali escreti principalmente per via renale, l'avanzare dell'età è stato associato ad una diminuzione della clearance renale di tiotropio (da 365 ml/min nei pazienti affetti da BPCO di età < 65 anni fino a 271 ml/min in pazienti affetti da BPCO di età ≥ 65 anni). Ciò non ha determinato un corrispondente aumento nell' $AUC_{0-6,ss}$ o dei valori della $C_{max,ss}$.

Pazienti con insufficienza renale: Dopo somministrazione singola giornaliera per via inalatoria di tiotropio allo stato stazionario in pazienti con BPCO, l'insufficienza renale lieve (CL_{CR} 50-80 ml/min) ha determinato una $AUC_{0-6,ss}$ lievemente maggiore (tra 1,8 e 30% maggiore) e valori simili della $C_{max,ss}$ rispetto ai pazienti con funzione renale normale ($CL_{CR} > 80$ ml/min).

Nei pazienti con BPCO con insufficienza renale da moderata a grave ($CL_{CR} < 50$ ml/min), la somministrazione endovenosa di tiotropio ha determinato un raddoppio della esposizione totale (AUC_{0-4h} maggiore dell'82% e C_{max} maggiore del 52%) rispetto ai pazienti con BPCO e funzione renale normale, che è stato confermato dalle concentrazioni plasmatiche a seguito di inalazione della polvere secca.

Pazienti con insufficienza epatica: si suppone che l'insufficienza epatica non abbia influenza rilevante sulla farmacocinetica di tiotropio. Tiotropio è principalmente escreto per via renale (74% nei volontari sani giovani) e attraverso una semplice dissociazione non enzimatica dell'estere in prodotti farmacologicamente inattivi.

Pazienti Giapponesi con BPCO: nello studio trasversale di confronto, le medie delle concentrazioni plasmatiche massime di tiotropio 10 minuti dopo la somministrazione allo stato stazionario erano dal 20% al 70% maggiori nei pazienti giapponesi con BPCO rispetto ai pazienti caucasici con BPCO dopo inalazione di tiotropio, ma non c'era indicazione di maggior mortalità o rischio cardiaco nei pazienti giapponesi rispetto a quelli caucasici. Per le altre etnie o razze sono disponibili dati di farmacocinetica insufficienti.

Pazienti in età pediatrica: vedere paragrafo 4.2.

d) Relazioni tra farmacocinetica e farmacodinamica

Non esiste una correlazione diretta tra farmacocinetica e farmacodinamica.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Molti effetti osservati negli studi convenzionali di tollerabilità farmacologica, tossicità per somministrazioni ripetute e tossicità riproduttiva, possono essere spiegati dalle proprietà anticolinergiche del tiotropio bromuro. Negli animali sono stati osservati gli effetti tipici: ridotto consumo di cibo e incremento ponderale inibito, secchezza delle fauci e del naso, lacrimazione e salivazione ridotte, midriasi ed aumento della frequenza cardiaca. Altri effetti rilevanti notati negli studi di tossicità per somministrazioni ripetute sono stati: irritazione lieve del tratto respiratorio nel ratto e nel topo evidenziata da rinite e alterazioni dell'epitelio della cavità nasale e della laringe, prostatite accompagnata da depositi di natura proteica e litiasi nella vescica del ratto.

Effetti dannosi per la gravidanza, lo sviluppo embrionale/fetale, il parto o lo sviluppo post-natale possono essere dimostrati solo a dosaggi tossici per la madre. Tiotropio bromuro non era teratogeno nei ratti o nei conigli. In uno studio generale di riproduzione e fertilità condotto nei ratti, non vi era alcuna indicazione di eventuali effetti avversi sulla fertilità e sulla capacità di accoppiamento sia dei genitori trattati che della loro prole a qualsiasi dosaggio.

Alterazioni respiratorie (irritazione) ed urogenitali (prostatite) e tossicità riproduttiva sono state osservate dopo esposizioni locali o sistemiche più di 5 volte superiori rispetto a quella terapeutica. Studi sulla genotossicità e sul potenziale cancerogeno non hanno rivelato un rischio particolare per l'uomo.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Lattosio monoidrato (che può contenere piccole quantità di proteine del latte)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente

6.3 Periodo di validità

2 anni

Utilizzare entro i successivi 9 giorni dalla prima apertura del blister.

Gettare il dispositivo HandiHaler dopo 12 mesi dal primo utilizzo.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non conservare a temperatura superiore ai 25°C.

Non congelare.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister peel-off di Alluminio/PVC/Alluminio contenente 10 capsule.

HandiHaler è un dispositivo per l'inalazione di dosi singole di tiotropio, costituito da materiale plastico (ABS) e acciaio inossidabile.

Confezioni e dispositivo:

Confezione contenente 30 capsule (3 blister)

Confezione contenente 60 capsule (6 blister)

Confezione contenente 90 capsule (9 blister)

Confezione contenente dispositivo HandiHaler e 10 capsule (1 blister)

Confezione contenente dispositivo HandiHaler e 30 capsule (3 blister)

Confezione ospedaliera: contenente 5 astucci da 30 capsule e dispositivo HandiHaler

Confezione ospedaliera: contenente 5 astucci da 60 capsule

Il dispositivo HandiHaler è disponibile in confezione di cartone.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Boehringer Ingelheim International GmbH

Binger Strasse 173

D-55216 Ingelheim am Rhein - Germania

Rappresentante legale in Italia

Boehringer Ingelheim Italia S.p.A.

Via Lorenzini, 8

20139 Milano

8. NUMERI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

035668019 - 18 microgrammi, polvere per inalazione, capsula rigida, 30 capsule in blister AL/PVC/AL

035668021 - 18 microgrammi, polvere per inalazione, capsula rigida, 60 capsule in blister AL/PVC/AL

035668045 - 18 microgrammi, polvere per inalazione, capsula rigida, 10 capsule in blister AL/PVC/AL con dispositivo HandiHaler

035668058 - 18 microgrammi, polvere per inalazione, capsula rigida, 30 capsule in blister AL/PVC/AL con dispositivo HandiHaler

035668060 - 18 microgrammi, polvere per inalazione, capsula rigida, 5 astucci da 30 capsule in blister AL/PVC/AL con dispositivo HandiHaler

035668072 - 18 microgrammi, polvere per inalazione, capsula rigida 5 astucci da 60 capsule in blister AL/PVC/AL

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 13 Maggio 2004

Data del rinnovo più recente: 9 Ottobre 2016

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO