

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Spiriva Respimat 2,5 microgrammi, soluzione per inalazione

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

La dose rilasciata è di 2,5 microgrammi di tiotropio per erogazione (2 erogazioni costituiscono la dose del medicinale) ed è equivalente a 3,124 microgrammi di tiotropio bromuro monoidrato. La dose rilasciata è la dose che è disponibile per il paziente dopo il passaggio attraverso il boccaglio.

Eccipiente con effetti noti: Questo medicinale contiene 0,0011 mg di benzalconio cloruro per erogazione.

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

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione per inalazione  
Soluzione per inalazione trasparente e incolore

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1 Indicazioni terapeutiche

##### BPCO

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

##### Asma

Spiriva Respimat è indicato come trattamento broncodilatatore aggiuntivo di mantenimento in pazienti adulti con asma, che sono al momento trattati con la combinazione di mantenimento a base di corticosteroidi per via inalatoria (budesonide  $\geq 800$  mcg/giorno o equivalente) e beta-2-agonisti a lunga durata d'azione, che hanno manifestato una o più riacutizzazioni gravi nel corso dell'ultimo anno.

#### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

##### Posologia

Il medicinale è destinato al solo uso inalatorio. La cartuccia può essere inserita ed utilizzata solo per mezzo dell'inalatore Respimat (vedere paragrafo 4.2).

Due erogazioni tramite l'inalatore Respimat costituiscono una dose del medicinale.

La dose raccomandata per gli adulti è di 5 microgrammi di tiotropio, somministrati tramite due erogazioni per mezzo dell'inalatore Respimat una volta al giorno, alla stessa ora.

La dose raccomandata non deve essere superata.

Nel trattamento dell'asma il beneficio completo si manifesta dopo numerose dosi di medicinale.

##### Popolazioni speciali

I pazienti anziani possono utilizzare tiotropio bromuro alla posologia raccomandata.

I pazienti con insufficienza renale possono utilizzare tiotropio bromuro alla posologia raccomandata. Per pazienti con insufficienza renale da moderata a severa (clearance della creatinina  $\leq 50$  ml/min) vedere paragrafi 4.4 e 5.2.

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

#### Popolazione pediatrica

##### BPCO

Non esiste alcuna indicazione per un uso specifico di Spiriva Respimat nei bambini e negli adolescenti al di sotto di 18 anni.

##### Fibrosi cistica

L'efficacia e la sicurezza di Spiriva Respimat non sono state stabilite (vedere paragrafi 4.4 e 5.1).

##### Asma

L'efficacia e la sicurezza di Spiriva Respimat nei bambini e negli adolescenti non sono state ancora stabilite.

#### Modo di somministrazione

Per assicurare la corretta somministrazione del medicinale, un medico o altro operatore sanitario deve mostrare al paziente come utilizzare l'inalatore.

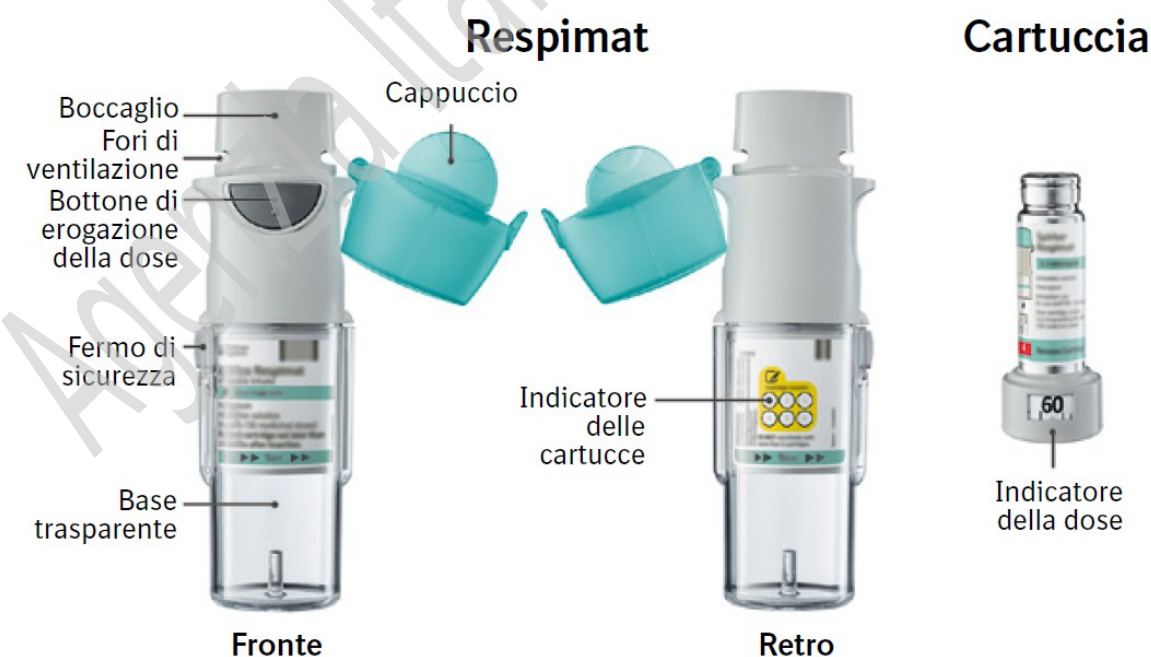
### **SPIRIVARESPIMAT**

#### **Istruzioni per l'uso**

##### **Introduzione**

Leggere queste istruzioni per l'uso prima di iniziare ad utilizzare Spiriva Respimat riutilizzabile.

Il paziente dovrà utilizzare questo inalatore solo **UNA VOLTA AL GIORNO**. Ogni volta assumere **DUE EROGAZIONI**.



- Se non viene utilizzato per più di 7 giorni, rilasciare un'erogazione verso terra.

- Se non viene utilizzato per più di 21 giorni, ripetere i passi dal 4 al 6 del paragrafo “Preparazione per l’utilizzo” fino a che non sia visibile una nuvola. Quindi ripetere ancora tre volte i passi dal 4 al 6.

### Manutenzione di Spiriva Respimat riutilizzabile

Pulire il boccaglio, inclusa la parte di metallo al suo interno, solo con un panno o un fazzoletto di carta umido, almeno una volta alla settimana.

Un eventuale lieve scolorimento del boccaglio non compromette l’efficienza dell’inalatore riutilizzabile di Spiriva Respimat.

Se necessario, pulire l’esterno dell’inalatore riutilizzabile di Spiriva Respimat con un panno umido.





### Quando sostituire l’inalatore

Quando il paziente ha utilizzato un inalatore con 6 cartucce, è necessario che si procuri una nuova confezione di Spiriva Respimat riutilizzabile contenente un inalatore.



### Preparazione per l’utilizzo

<p><b>1. Rimuovere la base trasparente</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Mantenere chiuso il cappuccio.</li> <li>• Premere il fermo di sicurezza sfilando la base trasparente con l’altra mano.</li> </ul>	
<p><b>2. Inserire la cartuccia</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Inserire la cartuccia nell’inalatore.</li> <li>• Posizionare l’inalatore su una superficie solida e spingere in maniera decisa finchè la cartuccia non sia entrata completamente.</li> <li>•</li> </ul>	

	
<p><b>3. Tenere traccia della cartuccia</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Contrassegnare la casella di spunta sull'etichetta dell'inalatore per tenere traccia del numero di cartucce già utilizzate.</li> <li>• Riposizionare la base trasparente finché non si sente un clic.</li> <li>•</li> </ul>	
<p><b>4. Ruotare</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Mantenere chiuso il cappuccio.</li> <li>• Ruotare la base trasparente nella direzione delle frecce presenti sull'etichetta finché non si sente un clic (mezzo giro).</li> </ul>	
<p><b>5. Aprire</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Far scattare il cappuccio ed aprire completamente.</li> </ul>	
<p><b>6. Premere</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Rivolgere l'inalatore verso terra.</li> <li>• Premere il bottone di erogazione della dose.</li> <li>• Chiudere il cappuccio.</li> <li>• Ripetere i passi 4-6 fino a che non sia visibile una nuvola.</li> <li>• <b>Dopo che sia visibile una nuvola,</b> ripetere i passi 4-6 altre tre volte.</li> </ul> <p>L'inalatore è pronto per l'uso e rilascerà 60 erogazioni (30 dosi).</p>	



### Utilizzo giornaliero

<p><b>RUOTARE</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Mantenere chiuso il cappuccio.</li> <li>• <b>RUOTARE</b> la base trasparente nella direzione delle frecce presenti sull'etichetta finché non si sente un clic (mezzo giro).</li> </ul>	<p>Frecce</p>
<p><b>APRIRE</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Far scattare il cappuccio ed <b>APRIRE</b> completamente.</li> </ul>	<p>Cappuccio</p>
<p><b>PREMERE</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Espirare lentamente e completamente.</li> <li>• Chiudere le labbra attorno al boccaglio senza coprire i fori di ventilazione. Rivolgere l'inalatore verso il fondo della gola.</li> <li>• Inspirando lentamente e profondamente dalla bocca, <b>PREMERE</b> il bottone di erogazione della dose e continuare a inspirare lentamente per quanto possibile.</li> </ul>	



- Trattenere il respiro per 10 secondi o per quanto possibile.
- Ripetere i passi **RUOTARE**, **APRIRE**, **PREMERE** per un totale di 2 erogazioni.
- Chiudere il cappuccio fino al successivo utilizzo dell'inalatore.



### Quando sostituire la cartuccia di Spiriva Respimat

L'indicatore della dose mostra quante erogazioni rimangono nella cartuccia.



60 erogazioni restanti



Meno di 10 erogazioni restanti. Procurarsi una cartuccia nuova.



La cartuccia è esaurita. Ruotare la base trasparente per allentarla. L'inalatore si trova ora in una posizione bloccata. Estrarre la cartuccia dall'inalatore. Inserire una cartuccia nuova (continuare dal passo 2).

### 4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità a tiotropio bromuro o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1 o all'atropina o suoi derivati, per esempio ipratropio o ossitropio.

### 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

#### Eccipienti

Benzalclonio cloruro può causare sibilo e difficoltà respiratorie. I pazienti con asma presentano un rischio aumentato per questi eventi avversi.

Tiotropio bromuro, essendo un broncodilatatore di mantenimento da assumere una volta al giorno, non deve essere utilizzato nel trattamento iniziale di episodi acuti di broncospasmo o per il sollievo dai sintomi acuti. Nel caso di un attacco acuto si deve utilizzare un beta-2-agonista a rapida insorgenza d'azione.

Spiriva Respimat non deve essere utilizzato in monoterapia (come medicinale di prima linea) per l'asma. I pazienti asmatici devono essere avvisati che devono mantenere immutata la terapia anti-

infiammatoria, cioè corticosteroidi per via inalatoria, dopo l'introduzione di Spiriva Respimat, anche quando i sintomi dovessero migliorare.

Dopo la somministrazione di tiotropio bromuro soluzione per inalazione possono verificarsi reazioni di ipersensibilità immediata.

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.

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  $\leq 50$  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 severa (vedere paragrafo 5.2).

I pazienti devono essere avvisati di evitare che la soluzione spruzzata 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 associate 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 segnalata con il trattamento con 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 Respimat non è raccomandato nella fibrosi cistica. Se utilizzato in pazienti con fibrosi cistica, Spiriva Respimat può aumentare i segni e i sintomi della malattia (ad esempio gravi eventi avversi, riacutizzazioni polmonari, infezioni del tratto respiratorio).

#### **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione**

Benché non siano stati effettuati studi formali di interazione farmacologica, tiotropio bromuro è stato utilizzato in concomitanza con altri medicinali comunemente utilizzati nel trattamento della BPCO e dell'asma, compresi broncodilatatori simpaticomimetici, metilxantine, steroidi orali e per inalazione, antistaminici, mucolitici, modificatori dei leucotrieni, cromoni, trattamenti anti-IgE senza evidenza clinica di interazioni.

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 di tossicità riproduttiva a dosi

cl clinicamente rilevanti (vedere paragrafo 5.3). A scopo precauzionale, è preferibile evitare l'uso di Spiriva Respimat 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 Respimat non è raccomandato durante l'allattamento. Tiotropio bromuro è una sostanza a lunga durata d'azione. Deve essere presa la decisione se interrompere l'allattamento o interrompere la terapia/astenersi dalla terapia con Spiriva Respimat tenendo in considerazione il beneficio dell'allattamento per il bambino e il beneficio della terapia per la donna.

#### 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 capogiri o visione offuscata 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 tiotropio bromuro.

##### 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) osservate nel gruppo trattato con tiotropio, ottenute raggruppando i dati derivanti da 7 studi clinici controllati contro placebo nella BPCO (3.282 pazienti) e da 6 studi clinici controllati contro placebo nell'asma (1.256 pazienti) che prevedevano periodi di trattamento compresi tra quattro settimane e un anno.

La frequenza è stata 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 stabilita sulla base dei dati disponibili).



<b>Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA</b>	<b>Frequenza BPCO</b>	<b>Frequenza Asma</b>
<b><u>Disturbi del metabolismo e della nutrizione</u></b>		
Disidratazione	Non nota	Non nota
<b><u>Patologie del sistema nervoso</u></b>		
Capogiri	Non comune	Non comune
Cefalea	Non comune	Non comune
Insonnia	Raro	Non comune
<b><u>Patologie dell'occhio</u></b>		
Glaucoma	Raro	Non nota
Aumento della pressione intraoculare	Raro	Non nota
Offuscamento della vista	Raro	Non nota
<b><u>Patologie cardiache</u></b>		
Fibrillazione atriale	Raro	Non nota
Palpitazioni	Raro	Non comune
Tachicardia sopraventricolare	Raro	Non nota
Tachicardia	Raro	Non nota
<b><u>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche</u></b>		
Tosse	Non comune	Non comune
Faringite	Non comune	Non comune
Disfonia	Non comune	Non comune
Epistassi	Raro	Non nota
Broncospasmo	Raro	Non comune
Laringite	Raro	Non nota
Sinusite	Non nota	Non nota
<b><u>Patologie gastrointestinali</u></b>		
Secchezza della bocca	Comune	Comune
Stipsi	Non comune	Raro
Candidosi orofaringea	Non comune	Non comune
Disfagia	Raro	Non nota
Malattia da reflusso gastroesofageo	Raro	Non nota
Carie dentaria	Raro	Non nota
Gengivite	Raro	Raro
Glossite	Raro	Non nota
Stomatite	Non nota	Raro
Ostruzione intestinale, incluso ileo paralitico	Non nota	Non nota
Nausea	Non nota	Non nota
<b><u>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo, Disturbi del sistema immunitario</u></b>		
Eruzione cutanea	Non comune	Raro
Prurito	Non comune	Raro
Edema angioneurotico	Raro	Raro
Orticaria	Raro	Raro
Infezione della pelle/ulcera cutanea	Raro	Non nota
Secchezza cutanea	Raro	Non nota
Reazioni di ipersensibilità (comprese le reazioni immediate)	Non nota	Raro
Reazione anafilattica	Non nota	Non nota
<b><u>Patologie del sistema muscoloscheletrico e del</u></b>		

<b>tessuto connettivo</b>		
Edema articolare	Non nota	Non nota
<b>Patologie renali e urinarie</b>		
Ritenzione urinaria	Non comune	Non nota
Disuria	Non comune	Non nota
Infezione del tratto urinario	Raro	Non nota

#### Descrizione delle reazioni avverse selezionate

Negli studi clinici controllati sulla BPCO, gli effetti indesiderati comunemente osservati erano di tipo anticolinergico, come secchezza della bocca che si è verificata in circa il 2,9% dei pazienti. Nell'indicazione asma l'incidenza della secchezza della bocca è stata pari a 1,2%.

Nei 7 studi clinici sulla BPCO, la secchezza della bocca ha portato alla sospensione del trattamento in 3 dei 3.282 pazienti trattati con tiotropio (0,1%). Nei 6 studi clinici sull'asma (1.256 pazienti) non è stata riportata alcuna sospensione del trattamento dovuta alla secchezza della bocca.

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

#### Altre popolazioni speciali

Con l'aumentare dell'età può verificarsi un aumento degli effetti anticolinergici.

#### **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 <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

#### **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. Oltre alla secchezza delle fauci/gola e della mucosa nasale, non sono stati osservati eventi avversi rilevanti dopo 14 giorni di trattamento con una soluzione per inalazione di tiotropio fino a 40 microgrammi in volontari sani, fatta eccezione per una pronunciata riduzione del flusso di saliva a partire dal settimo giorno in poi.

## **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

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

#### Meccanismo d'azione

Tiotropio bromuro è un antagonista specifico a lunga durata d'azione dei recettori muscarinici. Presenta un'affinità simile per i sottotipi dei recettori muscarinici da M<sub>1</sub> a M<sub>5</sub>. Nelle vie aeree, tiotropio bromuro si lega in modo competitivo e reversibile ai recettori M<sub>3</sub> della muscolatura liscia bronchiale, antagonizzando gli effetti colinergici (broncocostrittori) dell'acetilcolina, inducendo il rilassamento della muscolatura liscia bronchiale. L'effetto è dose-dipendente e dura più di 24 ore. Essendo un anticolinergico N-quaternario, tiotropio bromuro è (bronco-) selettivo a livello topico quando somministrato per via inalatoria, dimostrando un intervallo terapeutico accettabile prima dell'insorgenza di effetti sistemici anticolinergici.

### Effetti farmacodinamici

La dissociazione di tiotropio soprattutto dai recettori M<sub>3</sub> è molto lenta mostrando un'emivita di dissociazione significativamente maggiore rispetto a quella di ipratropio. La dissociazione dai recettori M<sub>2</sub> è più rapida rispetto ai recettori M<sub>3</sub> e ciò determina negli studi funzionali in vitro, una selettività (cineticamente controllata) per il sottotipo recettoriale M<sub>3</sub> rispetto al sottotipo M<sub>2</sub>. L'elevata efficacia, la lenta dissociazione dal recettore e la selettività topica dell'inalazione si riflettono clinicamente in una broncodilatazione significativa e di lunga durata nei pazienti con BPCO e asma.

### Efficacia e sicurezza clinica nella BPCO

Il programma di sviluppo clinico di Fase III includeva due studi a 1 anno, due studi a 12 settimane e due studi a 4 settimane, randomizzati, in doppio cieco in 2.901 pazienti con BPCO (1.308 trattati con 5 microgrammi di tiotropio bromuro). Il programma a un anno consisteva in due studi controllati contro placebo. I due studi a 12 settimane erano controllati sia contro un medicinale di controllo attivo (ipratropio) che contro placebo. Tutti e sei gli studi includevano la valutazione della funzionalità polmonare. Inoltre i due studi a 1 anno includevano la valutazione della dispnea, della qualità della vita correlata allo stato di salute e delle riacutizzazioni.

### Studi controllati verso placebo

#### *Funzione polmonare*

Tiotropio soluzione per inalazione, somministrato una volta al giorno, ha prodotto un miglioramento significativo della funzione polmonare (volume espiratorio forzato in un secondo e capacità vitale forzata) entro 30 minuti dalla prima dose rispetto al placebo (miglioramento medio del FEV<sub>1</sub> a 30 minuti: 0,113 litri; 95% CI: da 0,102 a 0,125 litri, p<0,0001).

Il miglioramento della funzione polmonare si è mantenuto, allo stato stazionario, per 24 ore rispetto al placebo (miglioramento medio del FEV<sub>1</sub>: 0,122 litri; 95% CI: da 0,106 a 0,138 litri, p<0,0001).

Lo stato stazionario farmacodinamico è stato raggiunto entro una settimana.

Spiriva Respimat ha significativamente migliorato il PEFr (la velocità del picco di flusso espiratorio) mattutino e serale misurato dalle registrazioni giornaliere dei pazienti rispetto al placebo (miglioramento medio del PEFr: miglioramento medio mattutino 22 l/min; 95% CI: da 18 a 55 l/min, p<0,0001; serale 26 l/min; 95% CI: da 23 a 30 l/min, p<0,0001). L'uso di Spiriva Respimat ha determinato, rispetto al placebo, una riduzione dell'uso del broncodilatatore di emergenza (riduzione media dello 0,66 delle occasioni d'uso al giorno, 95% CI: da 0,51 a 0,81 occasioni al giorno, p<0,0001).

Gli effetti broncodilatatori di Spiriva Respimat si sono mantenuti nel corso del periodo di 1 anno di somministrazione senza l'insorgenza di problemi di tolleranza.

### *Dispnea. Qualità della vita correlata allo stato di salute, riacutizzazioni della BPCO negli studi a lungo termine della durata di 1 anno*

#### *Dispnea*

Spiriva Respimat ha migliorato significativamente la dispnea (valutata utilizzando l'indice di dispnea transitorio) rispetto al placebo (miglioramento medio di 1,05 unità; 95% CI: da 0,73 a 1,38 unità, p<0,0001). Per tutto il periodo del trattamento si è mantenuto un miglioramento.

#### *Qualità della vita correlata allo stato di salute*

Il miglioramento del punteggio totale medio della valutazione da parte del paziente della propria qualità della vita (misurata utilizzando il questionario respiratorio di St. George) fra Spiriva Respimat e placebo, alla fine dei due studi clinici della durata di 1 anno era pari a 3,5 unità (95% CI: da 2,1 a 4,9, p<0,0001). Una riduzione di 4 unità è considerata clinicamente rilevante.

#### *Riacutizzazioni della BPCO*

In tre studi clinici della durata di un anno, randomizzati, in doppio cieco, controllati con placebo, il trattamento con Spiriva Respimat ha ridotto in modo significativo il rischio di riacutizzazioni della BPCO rispetto a placebo. Le riacutizzazioni della BPCO erano definite come "un insieme di almeno due eventi/sintomi respiratori della durata di tre giorni o più che ha richiesto una modifica del

trattamento (prescrizione di antibiotici e/o corticosteroidi sistemici e/o un significativo cambiamento del medicinale respiratorio prescritto)”. Il trattamento con Spiriva Respimat ha comportato un rischio ridotto di ospedalizzazione per riacutizzazione della BPCO (significativo nell’ampio studio di riacutizzazioni appropriatamente potenziato).

L’analisi aggregata di due studi di Fase III e l’analisi separata di un ulteriore studio sulle riacutizzazioni sono riportate nella Tabella 1. Tutti i medicinali respiratori ad eccezione degli anticolinergici e dei beta-agonisti a lunga durata d’azione erano consentiti come terapia concomitante, cioè beta-agonisti a breve durata d’azione, corticosteroidi per via inalatoria e xantine. I beta-agonisti a lunga durata d’azione erano consentiti in aggiunta nello studio sulle riacutizzazioni.

Tabella 1: Analisi statistica delle Riacutizzazioni della BPCO e delle Riacutizzazioni della BPCO con Ospedalizzazione in pazienti con BPCO di grado da moderato a molto grave.

Studio (N <sub>Spiriva</sub> , N <sub>placebo</sub> )	Obiettivi	Spiriva Respimat	Placebo	% Riduzione del Rischio (IC 95%) <sup>a</sup>	p
Studi a 1 anno di Fase III, analisi aggregata <sup>d</sup>  (670, 653)	Giorni per la prima riacutizzazione di BPCO	160 <sup>a</sup>	86 <sup>a</sup>	29 (da 16 a 40) <sup>b</sup>	<0,0001 <sup>b</sup>
	Tasso medio di incidenza delle riacutizzazioni per paziente-anno	0,78 <sup>c</sup>	1,00 <sup>c</sup>	22 (da 8 a 33) <sup>c</sup>	0,002 <sup>c</sup>
	Tempo per la prima riacutizzazione della BPCO con ospedalizzazione			25 (da -16 a 51) <sup>b</sup>	0,20 <sup>b</sup>
	Tasso medio di incidenza delle riacutizzazioni con ospedalizzazione per paziente-anno	0,09 <sup>c</sup>	0,11 <sup>c</sup>	20 (da -4 a 38) <sup>c</sup>	0,096 <sup>c</sup>
Studio a 1 anno di Fase IIIb sulle riacutizzazioni  (1939, 1953)	Giorni per la prima riacutizzazione di BPCO	169 <sup>a</sup>	119 <sup>a</sup>	31 (da 23 a 37) <sup>b</sup>	<0,0001 <sup>b</sup>
	Tasso medio di incidenza delle riacutizzazioni per paziente-anno	0,69 <sup>c</sup>	0,87 <sup>c</sup>	21 (da 13 a 28) <sup>c</sup>	<0,0001 <sup>c</sup>
	Tempo per la prima riacutizzazione della BPCO con ospedalizzazione			27 (da 10 a 41) <sup>b</sup>	0,003 <sup>b</sup>
	Tasso medio di incidenza delle riacutizzazioni con ospedalizzazione per paziente-anno	0,12 <sup>c</sup>	0,15 <sup>c</sup>	19 (da 7 a 30) <sup>c</sup>	0,004 <sup>c</sup>

<sup>a</sup> Tempo per il primo evento: giorni di trattamento entro cui il 25% dei pazienti manifestava almeno una riacutizzazione della BPCO / riacutizzazione della BPCO con ospedalizzazione. *Nello studio A il 25% dei pazienti trattati con placebo ha avuto una riacutizzazione entro il giorno 112, mentre con Spiriva Respimat il 25% ha avuto una riacutizzazione entro il giorno 173 (p=0,09); nello studio B il 25% dei pazienti trattati con placebo ha avuto una riacutizzazione entro il giorno 74, mentre con Spiriva Respimat il 25% dei pazienti ha avuto una riacutizzazione entro il giorno 149 (p<0,0001).*

<sup>b</sup> Gli hazard ratio sono stati stimati con il modello di Cox di rischio proporzionale. La percentuale di riduzione del rischio è 100 (1 - hazard ratio).

<sup>c</sup> Regressione di Poisson. La riduzione del rischio è 100 (1 - rate ratio).

<sup>d</sup> L’aggregazione è stata specificata quando gli studi sono stati disegnati. Gli endpoint delle riacutizzazioni erano significativamente migliorati nelle analisi individuali dei due studi a un anno.

### Studio a lungo termine 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 Respimat e Spiriva HandiHaler (5.711 pazienti trattati con Spiriva Respimat; 5.694 pazienti trattati con Spiriva HandiHaler). 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 FEV<sub>1</sub> di valle (pre-dose).

Il tempo alla prima riacutizzazione della BPCO era numericamente simile durante lo studio con Spiriva Respimat e Spiriva HandiHaler (hazard ratio (Spiriva Respimat/Spiriva HandiHaler) 0,98 con 95% IC da 0,93 a 1,03). Il numero mediano di giorni alla prima riacutizzazione della BPCO era di 756 giorni per Spiriva Respimat e di 719 giorni per Spiriva HandiHaler.

L'effetto broncodilatatore di Spiriva Respimat perdurava per 120 settimane ed era simile a quello di Spiriva HandiHaler. La differenza media del FEV<sub>1</sub> di valle di Spiriva Respimat rispetto a quello di Spiriva HandiHaler era di -0,010 l (95% IC da -0,038 a 0,018 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 con un hazard ratio (Spiriva Respimat/Spiriva HandiHaler) = 0,96, con 95% IC 0,84 - 1,09).

L'esposizione ai rispettivi trattamenti era 13.135 e 13.050 anni-paziente.

Negli studi controllati verso placebo con il follow up dello stato vitale fino alla fine del periodo previsto di trattamento, Spiriva Respimat ha evidenziato un aumento numerico di mortalità per tutte le cause rispetto al placebo (rate ratio (intervallo di confidenza del 95%) di 1,33 (0,93, 1,92)), con esposizione al trattamento con Spiriva Respimat di 2.574 anni-paziente; l'eccesso della mortalità è stato osservato in pazienti con disturbi del ritmo noti. Spiriva HandiHaler ha evidenziato una riduzione del 13% del rischio di morte (hazard ratio incluso lo stato vitale al follow up (tiotropio/placebo) = 0,87; 95% IC, da 0,76 a 0,99). L'esposizione al trattamento con Spiriva HandiHaler era di 10.927 anni-paziente. Non è stato osservato un eccesso del rischio di mortalità nel sottogruppo di pazienti con disturbi del ritmo noti nello studio con Spiriva HandiHaler controllato verso placebo, come anche nello studio TIOSPIR che ha confrontato Spiriva Respimat verso Spiriva HandiHaler.

#### Efficacia e sicurezza clinica nell'asma

Il programma clinico di Fase III per l'asma persistente ha incluso due studi della durata di 1 anno randomizzati, in doppio cieco, controllati con placebo, su un totale di 907 pazienti asmatici (453 in trattamento con Spiriva Respimat) in terapia con una combinazione di ICS (budesonide ≥800 mcg/giorno o equivalente) con LABA. Gli studi includevano, come obiettivi primari, le misurazioni della funzione polmonare e le riacutizzazioni gravi.

#### Studi PrimoTinA sull'asma

Nei due studi della durata di 1 anno in pazienti sintomatici in terapia di mantenimento con almeno ICS (budesonide ≥800 mcg/giorno o equivalente) più LABA, Spiriva Respimat, quando usato come trattamento aggiuntivo alla terapia di base, ha mostrato miglioramenti clinicamente rilevanti della funzione polmonare rispetto al placebo.

Alla settimana 24, i miglioramenti medi del FEV<sub>1</sub> di picco e valle sono stati rispettivamente di 0,110 litri (95% CI: da 0,063 a 0,158 litri, p<0,0001) e di 0,093 litri (95% CI: da 0,050 a 0,137 litri, p<0,0001). Il miglioramento della funzione polmonare rispetto a placebo è stato mantenuto per 24 ore.

Negli studi PrimoTinA sull'asma, il trattamento di pazienti sintomatici (N=453) con ICS più LABA più tiotropio ha ridotto il rischio di riacutizzazioni dell'asma grave del 21% rispetto al trattamento di pazienti sintomatici (N=454) con ICS più LABA più placebo. La riduzione del rischio del numero medio di riacutizzazioni di asma grave per anno-paziente è stata pari al 20%.

Ciò è stato supportato da una riduzione del 31% del rischio di peggioramento dell'asma e da una riduzione del 24% del rischio nel numero medio dei peggioramenti dell'asma per paziente-anno (vedere Tabella 2).

Tabella 2: Riacutizzazioni in pazienti sintomatici in terapia con ICS (budesonide  $\geq 800$  mcg/giorno o equivalente) più LABA (studi PrimoTinA sull'asma)

Studio	Obiettivi	Spiriva Respimat, aggiunto ad almeno ICS <sup>a</sup> /LABA (N=453)	Placebo, aggiunto ad almeno ICS <sup>a</sup> /LABA (N=454)	% Riduzione del Rischio (IC 95%)	p
due studi di Fase III della durata di 1 anno, analisi aggregata	Giorni alla prima riacutizzazione grave di asma	282 <sup>c</sup>	226 <sup>c</sup>	21 <sup>b</sup> (0, 38)	0,0343
	Numero medio di riacutizzazioni gravi di asma per paziente-anno	0,530	0,663	20 <sup>d</sup> (0, 36)	0,0458
	Giorni al primo peggioramento dell'asma	315 <sup>c</sup>	181 <sup>c</sup>	31 <sup>b</sup> (18, 42)	<0,0001
	Numero medio di peggioramenti dell'asma per paziente-anno	2,145	2,835	24 <sup>d</sup> (9, 37)	0,0031

<sup>a</sup> budesonide  $\geq 800$  mcg/giorno o equivalente

<sup>b</sup> L'hazard ratio, l'intervallo di confidenza e il valore di p sono stati ottenuti con un modello di rischio proporzionale di Cox considerando come effetto il solo trattamento. La percentuale di riduzione del rischio è 100 (1 - hazard ratio).

<sup>c</sup> Tempo al primo evento: giorni di trattamento entro i quali il 25%/50% dei pazienti ha avuto almeno una riacutizzazione grave di asma / peggioramento dell'asma

<sup>d</sup> Il rapporto tra tassi è stato ottenuto tramite una regressione di Poisson con esposizione logaritmica (anni) come compensazione. La percentuale di riduzione del rischio è 100 (1 - rapporto tra tassi).

### Popolazione pediatrica

#### BPCO

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

#### Asma

L'Agenzia europea dei medicinali ha rinviato l'obbligo di presentare i risultati degli studi con Spiriva Respimat in uno o più sottogruppi della popolazione pediatrica per il trattamento dell'asma (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

### Efficacia e sicurezza clinica nella fibrosi cistica

Il programma di sviluppo clinico nella fibrosi cistica includeva 3 studi multicentrici condotti in 959 pazienti di età pari ad almeno 5 mesi. I pazienti di età inferiore a 5 anni hanno utilizzato un distanziatore (AeroChamber Plus<sup>®</sup>) con maschera facciale e sono stati inclusi solo per la valutazione della sicurezza. I due studi cardine (uno studio di Fase II di individuazione della dose e uno studio di Fase III di conferma) hanno confrontato gli effetti di Spiriva Respimat (tiotropio 5  $\mu$ g: 469 pazienti) sulla funzione polmonare (FEV<sub>1</sub> espresso come percentuale del predetto AUC<sub>0-4h</sub> e FEV<sub>1</sub> di valle) rispetto a placebo (315 pazienti) in periodi di 12 settimane randomizzati in doppio cieco; lo studio di Fase III includeva anche un'estensione a lungo termine fino a 12 mesi, in aperto. In questi studi erano permessi come trattamento concomitante tutti i medicinali respiratori, ad eccezione degli anticolinergici, come beta-agonisti a lunga durata di azione, mucolitici e antibiotici.



Gli effetti sulla funzione polmonare sono illustrati nella Tabella 3. Non è stato osservato un miglioramento significativo dei sintomi e dello stato di salute (riacutizzazioni valutate tramite il Respiratory and Systemic Symptoms Questionnaire e qualità della vita valutata tramite il Cystic Fibrosis Questionnaire).

Tabella 3: Differenza media aggiustata rispetto al placebo per le variazioni assolute rispetto al basale dopo 12 settimane

	Fase II		Fase III			
	Tutti i pazienti (N <sub>Spiriva</sub> = 176, N <sub>placebo</sub> = 168)		Tutti i pazienti (N <sub>Spiriva</sub> = 293, N <sub>placebo</sub> = 147)		≤11 anni (N <sub>Spiriva</sub> = 95, N <sub>placebo</sub> = 47)	≥12 anni (N <sub>Spiriva</sub> = 198, N <sub>placebo</sub> = 100)
	media (95% CI)	valore di p	media (95% CI)	valore di p	media (95% CI)	media (95% CI)
FEV <sub>1</sub> AUC <sub>0-4h</sub> (% del predetto) <sup>a</sup> <i>variazioni assolute</i>	<b>3,39</b> (1,67, 5,12)	<0,001	<b>1,64</b> (-0,27, 3,55)	0,092	<b>-0,63</b> (-4,58, 3,32)	<b>2,58</b> (0,50, 4,65)
FEV <sub>1</sub> AUC <sub>0-4h</sub> (litri) <i>variazioni assolute</i>	<b>0,09</b> (0,05, 0,14)	<0,001	<b>0,07</b> (0,02, 0,12)	0,010	<b>0,01</b> (-0,07, 0,08)	<b>0,10</b> (0,03, 0,17)
FEV <sub>1</sub> di valle (% del predetto) <sup>a</sup> <i>variazioni assolute</i>	<b>2,22</b> (0,38, 4,06)	0,018	<b>1,40</b> (-0,50, 3,30)	0,150	<b>-1,24</b> (-5,20, - 271)	<b>2,56</b> (0,49, 4,62)
FEV <sub>1</sub> di valle (litri) <i>variazioni assolute</i>	<b>0,06</b> (0,01, 0,11)	0,028	<b>0,07</b> (0,02, 0,12)	0,012	<b>-0,01</b> (-0,08, 0,06)	<b>0,10</b> (0,03, 0,17)

<sup>a</sup> Endpoint co-primari

Tutte le reazioni avverse al farmaco osservate negli studi sulla fibrosi cistica sono effetti indesiderati noti di tiotropio (vedere paragrafo 4.8). Gli eventi avversi più comunemente osservati considerati correlati durante il periodo di 12 settimane in doppio cieco sono stati tosse (4,1%) e bocca secca (2,8%).

Il numero e la percentuale di pazienti che hanno riportato eventi avversi di particolare interesse nella fibrosi cistica indipendentemente dalla correlazione sono illustrati nella Tabella 4. Con tiotropio i segni e i sintomi considerati manifestazioni della fibrosi cistica sono aumentati numericamente, sebbene non in modo statisticamente significativo, soprattutto in pazienti di età ≤11 anni.

Tabella 4: Percentuale di pazienti con eventi avversi di particolare interesse nella fibrosi cistica suddivisi per gruppo di età oltre 12 settimane di trattamento indipendentemente dalla correlazione (dati di Fase II e Fase III aggregati)

	≤11 anni		≥12 anni	
	N <sub>placebo</sub> = 96	N <sub>Spiriva</sub> = 158	N <sub>placebo</sub> = 215	N <sub>Spiriva</sub> = 307
Dolore addominale	7,3	7,0	5,1	6,2
Stipsi	1,0	1,9	2,3	2,6
Sindrome di ostruzione intestinale distale	0,0	0,0	1,4	1,3
Infezioni del tratto respiratorio	34,4	36,7	28,4	28,3
Aumento dell'espettorato	1,0	5,1	5,6	6,2
Riacutizzazioni	10,4	14,6	18,6	17,9

"Sindrome di ostruzione intestinale distale" e "Aumento dell'espettorato" sono termini preferiti MedDRA. "Infezioni del tratto respiratorio" è il termine MedDRA di livello più alto del gruppo. "Dolore addominale", "Stipsi" e "Riacutizzazioni" sono raccolte di termini preferiti MedDRA.

Trentaquattro (10,9 %) pazienti randomizzati a ricevere placebo e 56 (12,0%) pazienti randomizzati a ricevere Spiriva Respimat hanno manifestato un grave evento avverso.

L'Agenzia europea dei medicinali ha previsto l'esonero dall'obbligo di presentare i risultati degli studi con Spiriva Respimat nel sottogruppo della popolazione pediatrica di età inferiore a 1 anno.

## 5.2 Proprietà farmacocinetiche

### a) Introduzione generale

Tiotropio bromuro è un composto di ammonio quaternario non chirale ed è moderatamente solubile in acqua. Tiotropio bromuro è disponibile come soluzione per inalazione da somministrare mediante l'inalatore Respimat. Circa il 40% della dose inalata si deposita nei polmoni, organo bersaglio, il resto nel tratto gastrointestinale. Alcuni 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 del medicinale

*Assorbimento:* dopo inalazione da parte di volontari sani giovani, i dati di escrezione urinaria suggeriscono che circa il 33% della dose inalata raggiunge la circolazione sistemica. Le soluzioni orali di tiotropio bromuro hanno una biodisponibilità assoluta del 2-3%. Non è previsto che il cibo influenzi l'assorbimento di questo composto dell'ammonio quaternario.

Le concentrazioni plasmatiche massime di tiotropio sono state osservate 5-7 minuti dopo l'inalazione.

Allo stato stazionario, nei pazienti con BPCO i livelli plasmatici massimi di tiotropio di 10,5 pg/ml erano raggiunti e diminuivano rapidamente in modo multi-compartimentale. Le concentrazioni plasmatiche minime allo stato stazionario sono state di 1,60 pg/ml.

Nei pazienti asmatici, 5 minuti dopo la somministrazione della stessa dose, si raggiungeva una concentrazione plasmatica di picco di tiotropio allo stato stazionario pari a 5,15 pg/ml.

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

*Distribuzione:* il farmaco 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 condotti nei ratti hanno dimostrato che tiotropio 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 farmaco immodificato dopo somministrazione endovenosa in volontari sani giovani. L'estere di tiotropio bromuro è scisso per via non enzimatica nell'alcool (N-metilscopina) 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 farmaco (<20% della dose dopo somministrazione endovenosa) è metabolizzata dal citocromo P450 (CYP) con conseguente ossidazione e successiva coniugazione con glutazione in una varietà di metaboliti di Fase-II.

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

Tiotropio bromuro anche in 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 dopo l'inalazione in volontari sani e in pazienti con BPCO. L'emivita effettiva in pazienti asmatici era di 34 ore. La clearance totale è stata di 880 ml/min dopo somministrazione 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 soluzione da parte di pazienti con BPCO, allo stato stazionario, il 18,6% (0,93 mcg) della dose è escreto per via urinaria e la quantità rimanente, essendo un farmaco principalmente non assorbito dall'intestino, viene eliminata con le feci.

Dopo assunzione per via inalatoria della soluzione da parte di volontari sani, il 20,1-29,4% della dose è escreto per via urinaria e la quantità rimanente, essendo un farmaco principalmente non assorbito dall'intestino, viene eliminata con le feci.

In pazienti asmatici, l'11,9% (0,595 mcg) della dose è escreto immodificato nelle urine, nelle 24 ore successive alla somministrazione al raggiungimento dello steady-state. La clearance renale di tiotropio supera la clearance della creatinina, e ciò indica secrezione nelle urine. Dopo inalazione cronica una volta al giorno da parte di pazienti con BPCO, la farmacocinetica dello stato stazionario è stata raggiunta entro il giorno 7 senza accumuli in seguito.

*Linearità/non linearità:* tiotropio dimostra una farmacocinetica lineare nell'intervallo terapeutico indipendentemente 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 347 ml/min nei pazienti affetti da BPCO di età < 65 anni fino a 275 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  $C_{max,ss}$ . L'esposizione a tiotropio non differiva con l'età nei pazienti asmatici.

*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 severa ( $Cl_{CR}$  < 50 ml/min), la somministrazione endovenosa di una dose singola di tiotropio ha determinato un raddoppio dell'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.

L'inalazione di tiotropio non ha mostrato aumenti rilevanti dell'esposizione al farmaco in pazienti asmatici con lieve compromissione renale ( $Cl_{CR}$  50-80 ml/min) rispetto a pazienti con funzionalità renale normale.

*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 a seguito della 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 pediatrici:*

Nel programma della BPCO non erano inclusi pazienti pediatrici (vedere paragrafo 4.2). I pazienti pediatrici sono stati studiati come parte del programma clinico della fibrosi cistica che copre anche gli adulti.

Dopo inalazione di 5 mcg di tiotropio, il livello plasmatico di tiotropio nei pazienti con fibrosi cistica e di età ≥ 5 anni era 10,1 pg/ml 5 minuti dopo la somministrazione allo steady-state e quindi diminuiva rapidamente. La frazione della dose disponibile nei pazienti con fibrosi cistica e di età < 5 anni che utilizzavano il distanziatore e la maschera era approssimativamente da 3 a 4 volte inferiore rispetto a quanto osservato nei pazienti con fibrosi cistica e di 5 anni di età o maggiore. Nei pazienti con fibrosi cistica e di età < 5 anni l'esposizione a tiotropio era correlata al peso corporeo.

### 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, tossicità riproduttiva, possono essere spiegati dalle proprietà anticolinergiche di tiotropio bromuro. Negli animali sono stati osservati gli effetti tipici: ridotto consumo di cibo e inibizione dell'incremento ponderale, secchezza delle fauci e del naso, lacrimazione e salivazione ridotte, midriasi e 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.

In ratti giovani esposti dal settimo giorno di vita alla maturità sessuale, sono stati osservati gli stessi cambiamenti farmacologici diretti e indiretti osservati negli studi di tossicità per somministrazioni ripetute come pure rinite. Non è stata constatata tossicità sistemica, non sono stati osservati effetti tossicologicamente rilevanti sui parametri chiave di sviluppo, sullo sviluppo della trachea o degli organi chiave.

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.

Dopo esposizione locale o sistemica a dosi più di cinque volte superiori rispetto a quella terapeutica sono state osservate alterazioni respiratorie (irritazione) e urogenitali (prostatite) e tossicità riproduttiva. Studi sulla genotossicità e sul potenziale cancerogeno non hanno rivelato un rischio particolare per l'uomo.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

Benzalconio cloruro  
Sodio edetato  
Acqua depurata  
Acido cloridrico 3,6% (come aggiustatore di pH)

### **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

### **6.3 Periodo di validità**

3 anni

Periodo di validità della cartuccia durante l'uso: 3 mesi.

Periodo di validità dell'inalatore durante l'uso: 1 anno

Utilizzo raccomandato: 6 cartucce per inalatore

Nota: Il funzionamento di Respimat inalatore riutilizzabile è stato testato per 540 erogazioni (corrispondenti a 9 cartucce).

### **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Non congelare.

### **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

Tipo e materiale del contenitore a contatto con il medicinale:

La soluzione è contenuta in una cartuccia di polietilene/polipropilene con una capsula di polipropilene con anello di silicone di saldatura integrato. La cartuccia è inserita all'interno di un cilindro di alluminio.

Confezioni e dispositivi disponibili.

Confezione singola: 1 inalatore Respimat riutilizzabile e 1 cartuccia che fornisce 60 erogazioni (30 dosi di medicinale)

Confezione tripla: 1 inalatore Respimat riutilizzabile e 3 cartucce che forniscono 60 erogazioni (30 dosi di medicinale) ciascuna

Confezione singola per ricarica: 1 cartuccia che fornisce 60 erogazioni (30 dosi di medicinale)

Confezione tripla per ricarica: 3 cartucce che forniscono 60 erogazioni (30 dosi di medicinale) ciascuna

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

#### **8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

#### **9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

12 gennaio 2011/24 luglio 2017

#### **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**