

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Yanimo Respimat 2,5 microgrammi/2,5 microgrammi, soluzione per inalazione

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

La dose rilasciata è di 2,5 microgrammi di tiotropio (come bromuro monoidrato) e 2,5 microgrammi di olodaterolo (come cloridrato) per erogazione.

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

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

#### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

##### Posologia

Il medicinale è destinato al solo uso inalatorio. La cartuccia può essere inserita e utilizzata solo per mezzo dell'inalatore Respimat.

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

##### Adulti

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

La dose raccomandata non deve essere superata.

##### Popolazione anziana

I pazienti anziani possono utilizzare Yanimo Respimat alla posologia raccomandata.

### Compromissione epatica e danno renale

Yanimo Respimat contiene tiotropio che è un principio attivo eliminato prevalentemente per via renale e olodaterolo, che è metabolizzato prevalentemente nel fegato.

### Compromissione epatica

I pazienti con compromissione epatica lieve e moderata possono utilizzare Yanimo Respimat alla posologia raccomandata.

Non ci sono dati disponibili per l'uso di olodaterolo in pazienti con compromissione epatica grave.

### Danno renale

I pazienti con danno renale possono utilizzare Yanimo Respimat alla posologia raccomandata. Per i pazienti con danno da moderato a grave (clearance della creatinina  $\leq 50$  ml/min) vedere 4.4 e 5.2.

Yanimo Respimat contiene olodaterolo. L'esperienza con l'uso di olodaterolo in pazienti con danno renale grave è limitata.

### Popolazione pediatrica

Non esiste alcuna indicazione per un uso specifico di Yanimo Respimat nella popolazione pediatrica (sotto i 18 anni di età).

### Modo di somministrazione

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

## **YANIMO RESPIMAT**

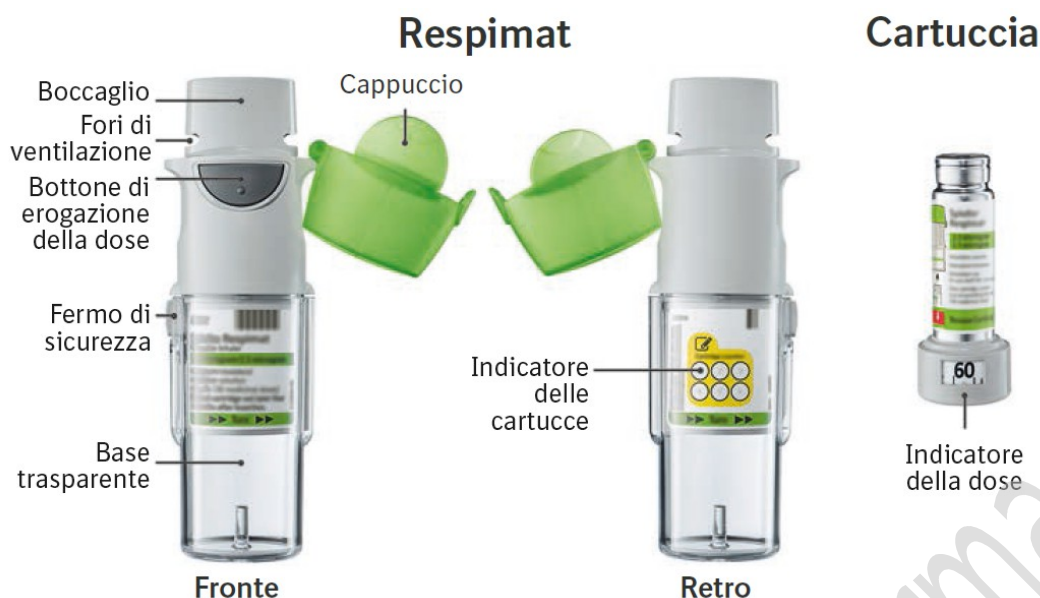
### **Istruzioni per l'uso**

#### **Introduzione**

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

Respimat è un dispositivo inalatorio che genera uno spray per inalazione.

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 Yanimo Respimat riutilizzabile

Pulire il bocaglio, 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 bocaglio non compromette l'efficienza dell'inalatore riutilizzabile di Yanimo Respimat.

Se necessario, pulire l'esterno dell'inalatore riutilizzabile di Yanimo 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 Yanimo 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 finché la cartuccia non sia entrata completamente.</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></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><b>APRIRE</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Far scattare il cappuccio ed <b>APRIRE</b> completamente.</li> </ul>	
<p><b>PREMERE</b></p>	

- Espirare lentamente e completamente.
- Chiudere le labbra attorno al boccaglio senza coprire i fori di ventilazione. Rivolgere l'inalatore verso il fondo della gola.
- Inspirando lentamente e profondamente dalla bocca, **PREMERE** il bottone di erogazione della dose e continuare a inspirare lentamente per quanto possibile.
- 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 Yanimo 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 ai principi attivi o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Storia di ipersensibilità all'atropina o ai suoi derivati, ad es. ipratropio o ossitropio.

### 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

#### Asma

Yanimo Respimat non deve essere utilizzato in caso di asma. L'efficacia e la sicurezza di Yanimo Respimat nell'asma non sono state studiate.

#### Non indicato per l'uso in acuto

Yanimo Respimat non è indicato per il trattamento di episodi acuti di broncospasmo, cioè per la terapia di emergenza.

### Broncospasmo paradosso

Come altri medicinali inalatori, Yanimo Respimat può provocare un broncospasmo paradosso che può essere pericoloso per la vita. Se si verifica un broncospasmo paradosso, il trattamento con Yanimo Respimat deve essere interrotto immediatamente e sostituito con una terapia alternativa.

### Effetti anticolinergici correlati a tiotropio

#### Glaucoma ad angolo chiuso, iperplasia prostatica od ostruzione del collo della vescica

In linea con l'attività anticolinergica di tiotropio, Yanimo Respimat deve essere utilizzato con cautela nei pazienti con glaucoma ad angolo chiuso, iperplasia prostatica od ostruzione del collo della vescica.

### Sintomi oculari

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 Yanimo Respimat e consultare immediatamente uno specialista.

### Carie dentarie

La secchezza della bocca, che è stata segnalata con il trattamento con anticolinergici, a lungo termine può essere associata a carie dentarie.

### Pazienti con danno renale

Poiché la concentrazione plasmatica di tiotropio aumenta al diminuire della funzionalità renale, nei pazienti con danno renale da moderato a grave (clearance della creatinina  $\leq 50$  ml/min), Yanimo Respimat deve essere utilizzato solo se i benefici attesi superano i potenziali rischi. Non ci sono dati a lungo termine in pazienti con danno renale grave (vedere 5.2).

### Effetti cardiovascolari

L'esperienza con Yanimo Respimat è limitata in pazienti con una storia di infarto miocardico durante l'anno precedente, aritmia cardiaca instabile o pericolosa per la vita, ospedalizzati per insufficienza cardiaca durante l'anno precedente o con una diagnosi di tachicardia parossistica ( $>100$  battiti al minuto) poiché questi pazienti sono stati esclusi dagli studi clinici. Yanimo Respimat deve essere usato con cautela in questi gruppi di pazienti.

Come altri agonisti beta<sub>2</sub>-adrenergici, olodaterolo può provocare un effetto cardiovascolare clinicamente significativo in alcuni pazienti, come misurato da aumenti di frequenza cardiaca, pressione sanguigna e/o sintomi. Nel caso si verificassero tali effetti, potrebbe essere necessario interrompere il trattamento. Inoltre è stato riportato che gli agonisti beta-adrenergici producono delle modificazioni dell'elettrocardiogramma (ECG), quali appiattimento dell'onda T e depressione del segmento ST, malgrado la significatività clinica di tali osservazioni non sia nota.

Gli agonisti beta<sub>2</sub>-adrenergici a lunga durata d'azione devono essere somministrati con cautela in pazienti con disturbi cardiovascolari, in particolare cardiopatia ischemica, scompenso cardiaco grave, aritmie cardiache, cardiomiopatia ipertrofica ostruttiva, ipertensione e aneurisma, in pazienti con disturbi convulsivi o tireotossicosi, in pazienti con prolungamento dell'intervallo QT (ad es. QT  $> 0,44$  s) noto o sospetto e in pazienti che sono particolarmente responsivi alle amine simpatomimetiche.

### Ipokaliemia

Gli agonisti beta<sub>2</sub>-adrenergici possono causare una significativa ipokaliemia in alcuni pazienti, che potenzialmente può provocare effetti avversi cardiovascolari. La diminuzione del potassio sierico è solitamente transitoria e non richiede un'integrazione. In pazienti con BPCO grave, l'ipokaliemia

può essere potenziata dall'ipossia e da un trattamento concomitante (vedere paragrafo 4.5), che può aumentare la suscettibilità alle aritmie cardiache.

#### Iperglicemia

L'inalazione di alte dosi di agonisti beta<sub>2</sub>-adrenergici può provocare aumenti del glucosio plasmatico.

#### Anestesia

Si deve usare cautela in caso di un intervento chirurgico programmato con anestetici a base di idrocarburi alogenati a causa di un'umentata suscettibilità agli effetti avversi cardiaci dei broncodilatatori beta agonisti.

Yanimo Respimat non deve essere usato in concomitanza con altri medicinali contenenti agonisti beta<sub>2</sub>-adrenergici a lunga durata d'azione.

I pazienti che hanno assunto agonisti beta<sub>2</sub>-adrenergici a breve durata d'azione per via inalatoria su base regolare (ad es. quattro volte al giorno) devono essere istruiti ad usarli solo per ottenere un sollievo da sintomi respiratori acuti.

Yanimo Respimat non deve essere utilizzato più di una volta al giorno.

#### Ipersensibilità

Come con tutti i medicinali, dopo la somministrazione di Yanimo Respimat possono verificarsi reazioni di ipersensibilità immediata.

#### Eccipienti

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

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

Benché non siano stati effettuati studi formali di interazione farmacologica *in vivo* tra Yanimo Respimat e altri medicinali, Yanimo Respimat per via inalatoria è stato utilizzato in concomitanza con altri medicinali utilizzati nel trattamento della BPCO, compresi broncodilatatori simpaticomimetici a breve durata d'azione e corticosteroidi inalatori senza evidenza clinica di interazioni.

#### Agenti anticolinergici

La co-somministrazione di tiotropio bromuro, uno dei componenti di Yanimo Respimat, ed altri medicinali contenenti anticolinergici non è stata studiata e pertanto non è raccomandata.

#### Agenti adrenergici

La somministrazione concomitante di altri agenti adrenergici (da soli o come parte di una terapia di associazione) può potenziare gli effetti indesiderati di Yanimo Respimat.

#### Derivati xantینici, steroidi o diuretici

Il trattamento concomitante con derivati xantینici, steroidi o diuretici non risparmiatori di potassio può potenziare qualsiasi effetto ipokalemico degli agonisti adrenergici (vedere paragrafo 4.4).

#### Beta-bloccanti

I bloccanti beta-adrenergici possono indebolire o antagonizzare l'effetto di olodaterolo. Potrebbero essere presi in considerazione i beta-bloccanti cardioselettivi, anche se dovrebbero essere somministrati con cautela.

#### Inibitori della MAO e antidepressivi triciclici, medicinali che prolungano il QTc

Gli inibitori della monoamino ossidasi o gli antidepressivi triciclici o altri medicinali noti per prolungare l'intervallo QTc possono potenziare l'azione di Yanimo Respimat sul sistema cardiovascolare.



#### Interazioni farmacocinetiche tra medicinali

Non è stato osservato alcun effetto rilevante sull'esposizione sistemica a olodaterolo negli studi di interazione tra medicinali con la co-somministrazione di fluconazolo, utilizzato come inibitore modello del CYP2C9.

La co-somministrazione di ketoconazolo come potente inibitore di P-gp e CYP3A4 ha aumentato l'esposizione sistemica a olodaterolo di circa il 70%. Non è necessario alcun aggiustamento della dose di Yanimo Respimat.

Indagini *in vitro* hanno mostrato che olodaterolo non inibisce gli enzimi del CYP, né i trasportatori di medicinali alle concentrazioni plasmatiche raggiunte nella pratica clinica.

#### **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

##### Gravidanza

###### Tiotropio

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 clinicamente rilevanti (vedere 5.3).

###### Olodaterolo

Per olodaterolo non sono disponibili dati clinici su gravidanze esposte. I dati preclinici per olodaterolo hanno mostrato effetti tipici per gli agonisti beta-adrenergici a dosi di diversi multipli più alte di quelle terapeutiche (vedere paragrafo 5.3).

A scopo precauzionale, è preferibile evitare l'uso di Yanimo Respimat durante la gravidanza.

Come altri agonisti beta<sub>2</sub>-adrenergici, olodaterolo, un componente di Yanimo Respimat, può inibire il travaglio a causa di un effetto rilassante sulla muscolatura liscia uterina.

##### Allattamento

Non sono disponibili dati clinici relativi a donne in allattamento esposte a tiotropio e/o olodaterolo.

In studi sugli animali sia per tiotropio, sia per olodaterolo, le sostanze e/o i loro metaboliti sono stati rilevati nel latte materno di ratti, tuttavia non è noto se tiotropio e/o olodaterolo siano escreti nel latte materno umano.

Deve essere presa la decisione se interrompere l'allattamento o interrompere la terapia/astenersi dalla terapia con Yanimo Respimat tenendo in considerazione il beneficio dell'allattamento per il bambino e il beneficio della terapia con Yanimo Respimat per la donna.

##### Fertilità

Non sono disponibili dati clinici sulla fertilità per tiotropio e olodaterolo o l'associazione di entrambi i componenti. Gli studi preclinici condotti con i singoli componenti, tiotropio e olodaterolo, non hanno mostrato alcun effetto dannoso sulla fertilità (vedere 5.3).

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

Non sono stati condotti studi sugli effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari.

Tuttavia i pazienti devono essere avvisati che con l'uso di Yanimo Respimat sono stati riportati capogiri e offuscamento della vista. Pertanto si deve raccomandare cautela quando si guida un

veicolo o si utilizzano macchinari. Se i pazienti avvertono tali sintomi, devono evitare attività potenzialmente pericolose come guidare veicoli o utilizzare macchinari.

#### 4.8 Effetti indesiderati

##### a. Riassunto del profilo di sicurezza

Molti degli effetti indesiderati elencati possono essere attribuiti alle proprietà anticolinergiche di tiotropio bromuro o alle proprietà beta<sub>2</sub>-adrenergiche di olodaterolo, i componenti di Yanimo Respimat.

##### b. Tabella riassuntiva delle reazioni avverse

Le frequenze assegnate agli effetti indesiderati sotto elencati sono basate sulle percentuali grezze di incidenza delle reazioni avverse al medicinale (cioè eventi attribuiti a Yanimo Respimat) osservate nel gruppo trattato con la dose di 5 microgrammi di tiotropio/5 microgrammi di olodaterolo (5646 pazienti), ottenute raggruppando i dati derivanti da 8 studi clinici controllati verso attivo o placebo, a gruppi paralleli, in pazienti con BPCO che prevedevano periodi di trattamento compresi tra 4 e 52 settimane.

Le reazioni avverse riportate in tutti gli studi clinici con Yanimo Respimat sono elencate di seguito in accordo alla classificazione per sistemi e organi.

Sono incluse anche tutte le reazioni avverse riportate in precedenza per i singoli componenti.

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)*

<b>Classificazione per sistemi e organi</b>	<b>Reazione avversa</b>	<b>Frequenza</b>
<b>Infezioni ed infestazioni</b>	Nasofaringite	non nota
<b>Disturbi del metabolismo e della nutrizione</b>	Disidratazione	non nota
<b>Patologie del sistema nervoso</b>	Capogiri	non comune
	Insonnia	raro
	Cefalea	non comune
<b>Patologie dell'occhio</b>	Offuscamento della vista	raro
	Glaucoma	non nota
	Aumento della pressione intraoculare	non nota
<b>Patologie cardiache</b>	Fibrillazione atriale	raro
	Tachicardia	non comune
	Palpitazioni	raro
	Tachicardia sopraventricolare	raro
<b>Patologie vascolari</b>	Ipertensione	raro
<b>Patologie respiratorie,</b>	Tosse	non comune

<b>Classificazione per sistemi e organi</b>	<b>Reazione avversa</b>	<b>Frequenza</b>
<b>toraciche e mediastiniche</b>	Disfonia	non comune
	Laringite	raro
	Faringite	raro
	Epistassi	raro
	Broncospasmo	raro
	Sinusite	non nota
<b>Patologie gastrointestinali</b>	Secchezza della bocca	non comune
	Stipsi	raro
	Candidosi orofaringea	raro
	Gengivite	raro
	Nausea	raro
	Ostruzione intestinale Ileo paralitico	non nota
	Disfagia	non nota
	Malattia da reflusso gastroesofageo	non nota
	Glossite	non nota
	Stomatite	raro
	Carie dentaria	non nota
<b>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo, Disturbi del sistema immunitario</b>	Ipersensibilità	raro
	Angioedema	raro
	Orticaria	raro
	Prurito	raro
	Reazione anafilattica	non nota
	Eruzione cutanea	raro
	Infezione della pelle e ulcera cutanea	non nota
	Secchezza cutanea	non nota
<b>Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo</b>	Artralgia	raro
	Dolore lombare <sup>1</sup>	raro
	Edema articolare	raro
<b>Patologie renali e urinarie</b>	Ritenzione urinaria	raro
	Infezione del tratto urinario	raro
	Disuria	raro

<sup>1</sup> effetti indesiderati riportati con Yanimo Respimat, ma non con i singoli componenti

### c. Descrizione di reazioni avverse selezionate

Yanimo Respimat associa proprietà anticolinergiche e beta<sub>2</sub>-adrenergiche dovute ai suoi componenti tiotropio e olodaterolo.

#### Profilo delle reazioni avverse anticolinergiche

Negli studi clinici a lungo termine di 52 settimane con Yanimo Respimat, l'effetto anticolinergico indesiderato osservato più frequentemente è stata la secchezza della bocca che si è verificata in circa l'1,3% dei pazienti trattati con Yanimo Respimat e nel 1,7% e 1% nei bracci di tiotropio 5 microgrammi e olodaterolo 5 microgrammi, rispettivamente. La secchezza della bocca ha portato alla sospensione del trattamento in 2 pazienti su 4968 (0,04%) trattati con Yanimo Respimat.

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

#### Profilo delle reazioni avverse beta-adrenergiche

Olodaterolo, un componente di Yanimo Respimat, appartiene alla classe terapeutica degli agonisti beta<sub>2</sub>-adrenergici a lunga durata d'azione. Pertanto si deve tenere in considerazione il verificarsi di altri effetti indesiderati correlati alla classe degli agonisti beta-adrenergici, non elencati in precedenza, quali aritmia, ischemia miocardica, angina pectoris, ipotensione, tremore, nervosismo, spasmi muscolari, affaticamento, malessere, ipokaliemia, iperglicemia e acidosi metabolica.

### d. 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**

Le informazioni relative al sovradosaggio con Yanimo Respimat sono in numero limitato. Yanimo Respimat è stato studiato fino a 5 microgrammi/10 microgrammi (tiotropio/olodaterolo) in pazienti con BPCO e fino a 10 microgrammi/40 microgrammi (tiotropio/olodaterolo) in soggetti sani; non sono stati osservati effetti clinicamente rilevanti. Un sovradosaggio potrebbe portare a effetti anti-muscarinici esagerati di tiotropio e/o effetti beta<sub>2</sub> agonisti esagerati di olodaterolo.

#### Sintomi

##### *Sovradosaggio dell'anticolinergico tiotropio*

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

Tuttavia non si sono verificati effetti avversi anticolinergici a livello sistemico dopo una singola dose per via inalatoria fino a 340 microgrammi di tiotropio bromuro in volontari sani. Inoltre, oltre alla secchezza di bocca/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.

##### *Sovradosaggio del beta<sub>2</sub>-agonista olodaterolo*

È probabile che un sovradosaggio di olodaterolo provochi effetti esagerati tipici degli agonisti beta<sub>2</sub>-adrenergici, ad es. ischemia miocardica, ipertensione o ipotensione, tachicardia, aritmie,

palpitazioni, capogiri, nervosismo, insonnia, ansia, cefalea, tremore, bocca secca, spasmi muscolari, nausea, affaticamento, malessere, ipokaliemia, iperglicemia e acidosi metabolica.

#### Trattamento del sovradosaggio

Il trattamento con Yanimo Respimat deve essere interrotto. È indicato un trattamento di supporto e sintomatico. I casi gravi devono essere ospedalizzati. Si può prendere in considerazione l'uso di beta-bloccanti cardioselettivi, ma solo con estrema cautela in quanto l'uso di medicinali a base di bloccanti beta-adrenergici può provocare broncospasmo.

## **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica:

Medicinali per le sindromi ostruttive delle vie respiratorie, adrenergici in associazione con anticolinergici

codice ATC: R03AL06

#### Meccanismo d'azione

##### *Yanimo Respimat*

Yanimo Respimat è una soluzione per inalazione con associazione a dose fissa contenente l'antagonista del recettore muscarinico a lunga durata d'azione, tiotropio e l'agonista beta<sub>2</sub>-adrenergico a lunga durata d'azione, olodaterolo (LAMA/LABA) che sono rilasciati attraverso il dispositivo di inalazione soft mist di Yanimo Respimat.

I due principi attivi hanno un effetto additivo sulla broncodilatazione a causa del loro diverso meccanismo d'azione. Dal momento che i recettori muscarinici risultano essere prominenti nelle vie aeree centrali, mentre i beta<sub>2</sub> adrenorecettori hanno un maggiore livello di espressione nelle vie aeree periferiche, un'associazione di tiotropio e olodaterolo dovrebbe fornire una broncodilatazione ottimale in tutte le aree dei polmoni.

##### *Tiotropio*

Tiotropio bromuro è un antagonista specifico dei recettori muscarinici a lunga durata d'azione. 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.

##### *Olodaterolo*

Olodaterolo possiede un'alta affinità e un'elevata selettività verso il beta<sub>2</sub>-adrenorecettore umano. Studi *in vitro* hanno mostrato che olodaterolo possiede un'attività agonista a livello dei beta<sub>2</sub>-adrenorecettori 241 volte superiore rispetto ai beta<sub>1</sub>-adrenorecettori e di 2299 volte superiore rispetto ai beta<sub>3</sub>-adrenorecettori.

Il composto esercita i suoi effetti farmacologici legandosi ed attivando i beta<sub>2</sub>-adrenorecettori dopo somministrazione topica tramite inalazione.

L'attivazione di questi recettori nelle vie respiratorie ha come effetto una stimolazione dell'adenil ciclasi intracellulare, un enzima mediatore della sintesi di 3',5'-adenosina monofosfato ciclico (cAMP). Livelli elevati di cAMP inducono la broncodilatazione tramite il rilassamento delle cellule della muscolatura liscia delle vie respiratorie.

Olodaterolo possiede il profilo pre-clinico di un agonista selettivo del beta<sub>2</sub>-adrenorecettore a lunga durata d'azione (LABA) con una rapida insorgenza d'azione ed una durata d'azione di almeno 24 ore.

I beta-adrenorecettori sono divisi in tre sottotipi, i beta<sub>1</sub>-adrenorecettori espressi in prevalenza sul muscolo cardiaco, i beta<sub>2</sub>-adrenorecettori espressi in prevalenza sulla muscolatura liscia delle vie respiratorie e i beta<sub>3</sub>-adrenorecettori espressi in prevalenza sul tessuto adiposo. I beta<sub>2</sub>-agonisti provocano la broncodilatazione. Sebbene il beta<sub>2</sub>-adrenorecettore sia il recettore adrenergico predominante nella muscolatura liscia delle vie respiratorie, esso è anche presente sulla superficie di altre cellule, incluse le cellule epiteliali ed endoteliali polmonari e nel cuore. L'esatta funzione dei beta<sub>2</sub>-recettori nel cuore non è nota, ma la loro presenza aumenta la possibilità che anche gli agonisti beta<sub>2</sub>-adrenergici altamente selettivi possano avere effetti cardiaci.

### Effetti sulla elettrofisiologia cardiaca

#### *Tiotropio*

In uno studio dedicato sul QT che ha interessato 53 volontari sani, tiotropio polvere per inalazione 18 microgrammi e 54 microgrammi (cioè tre volte la dose terapeutica) per 12 giorni non ha prolungato gli intervalli QT dell'ECG in modo significativo.

#### *Olodaterolo*

L'effetto di olodaterolo sull'intervallo QT/QTc dell'ECG è stato analizzato in 24 volontari sani di sesso maschile e femminile in uno studio in doppio cieco, randomizzato, controllato verso placebo e verso attivo (moxifloxacina). Olodaterolo a dosi singole di 10, 20, 30 e 50 microgrammi ha dimostrato che, rispetto al placebo, le variazioni medie rispetto al basale dell'intervallo QT da 20 minuti a 2 ore dopo la dose sono aumentate in modo dose-dipendente da 1,6 (10 microgrammi di olodaterolo) a 6,5 ms (50 microgrammi di olodaterolo), con il limite superiore degli intervalli di confidenza bilaterali al 90% pari a meno di 10 ms a tutti i livelli di dose per il QT corretto individualmente (QTcI).

L'effetto di 5 microgrammi e 10 microgrammi di olodaterolo sulla frequenza ed il ritmo cardiaco è stato valutato mediante una registrazione dell'ECG continua nelle 24 ore (monitoraggio Holter) in un sottogruppo di 772 pazienti negli studi di Fase 3 controllati verso placebo di 48 settimane. Non sono stati osservati andamenti o schemi correlati alla dose o al tempo per l'entità delle variazioni medie nella frequenza cardiaca o nei battiti prematuri. Le variazioni dal basale alla fine del trattamento nei battiti prematuri non hanno indicato differenze significative tra olodaterolo 5 microgrammi, 10 microgrammi e il placebo.

#### *Yanimo Respimat*

Due studi di 52 settimane, randomizzati, in doppio cieco, con Yanimo Respimat hanno arruolato 5162 pazienti con BPCO. In un'analisi combinata il numero di soggetti con variazioni rispetto al basale dell'intervallo QTcF corretto (correzione di Fredericia) >30 msec a 40 minuti post-dose il giorno 85, 169 e 365, variava da 3,1%, 4,7% e 3,6% per il gruppo di Yanimo Respimat rispetto a 4,1%, 4,4% e 3,6% per il gruppo di olodaterolo 5 microgrammi e 3,4%, 2,3% e 4,6% per il gruppo di tiotropio 5 microgrammi, rispettivamente.

### Efficacia e sicurezza clinica

Il programma di sviluppo clinico di Fase III per Yanimo Respimat comprendeva tre studi randomizzati, in doppio cieco:

- (i) due studi replicati di 52 settimane a gruppi paralleli che hanno confrontato Yanimo Respimat con tiotropio 5 microgrammi e olodaterolo 5 microgrammi (1029 hanno ricevuto Yanimo Respimat) [Studi 1 e 2]
- (ii) uno studio con cross-over di 6 settimane che ha confrontato Yanimo Respimat con tiotropio 5 microgrammi e olodaterolo 5 microgrammi (139 hanno ricevuto Yanimo Respimat) [Studio 3]

In questi studi i prodotti di controllo, tiotropio 5 microgrammi, olodaterolo 5 microgrammi e il placebo, sono stati somministrati tramite l'inalatore Respimat.

#### Caratteristiche del paziente

La maggior parte dei 5162 pazienti reclutati negli studi globali di 52 settimane [Studi 1 e 2] erano maschi (73%), bianchi (71%) o asiatici (25%), con un'età media di 64,0 anni. Il FEV<sub>1</sub> medio post-broncodilatatore era 1,37 l (GOLD 2 [50%], GOLD 3 [39%], GOLD 4 [11%]). La risposta media al beta<sub>2</sub>-agonista era del 16,6% del basale (0,171 l). I farmaci respiratori consentiti come terapia concomitante includevano steroidi inalatori [47%] e xantine [10%].

Lo studio di 6 settimane [Studio 3] è stato condotto in Europa e Nord America. La maggior parte dei 219 pazienti arruolati erano maschi (59%) e bianchi (99%), con un'età media di 61,1 anni. Il FEV<sub>1</sub> medio post-broncodilatatore era 1,55 l (GOLD 2 [64%], GOLD 3 [34%], GOLD 4 [2%]). La risposta media al beta<sub>2</sub>-agonista è stata del 15,9% del basale (0,193 l). I farmaci respiratori consentiti come terapia concomitante includevano steroidi inalatori [41%] e xantine [4%].

#### Effetti sulla funzione polmonare

Negli studi di 52 settimane, Yanimo Respimat, somministrato una volta al giorno al mattino, ha determinato un miglioramento significativo della funzione polmonare entro 5 minuti dalla prima dose rispetto a tiotropio 5 microgrammi (incremento medio di 0,137 l del FEV<sub>1</sub> per Yanimo Respimat rispetto a 0,058 l per tiotropio 5 microgrammi [p<0.0001] e 0,125 l per olodaterolo 5 microgrammi [p=0.16]).

In entrambi gli studi sono stati osservati miglioramenti significativi nella risposta della FEV<sub>1</sub> AUC<sub>0-3h</sub> e nella risposta del FEV<sub>1</sub> di valle dopo 24 settimane (endpoint primari della funzione polmonare) per Yanimo Respimat rispetto a tiotropio 5 microgrammi e olodaterolo 5 microgrammi (Tabella 1).

**Tabella 1** Differenza nella risposta della FEV<sub>1</sub> AUC<sub>0-3h</sub> e del FEV<sub>1</sub> di valle per Yanimo Respimat rispetto a tiotropio 5 microgrammi, olodaterolo 5 microgrammi dopo 24 settimane (Studi 1 e 2)

	Risposta della FEV <sub>1</sub> AUC <sub>0-3h</sub>				Risposta del FEV <sub>1</sub> di valle			
	Studio 1		Studio 2		Studio 1		Studio 2	
	n	Media	n	Media	n	Media	n	Media
<b>Yanimo Respimat rispetto a</b>	522	--	502	--	521	--	497	--
<b>Tiotropio 5 microgrammi</b>	526	0,117 l	500	0,103 l	520	0,071 l	498	0,050 l
<b>Olodaterolo 5 microgrammi</b>	525	0,123 l	507	0,132 l	519	0,082 l	503	0,088 l

FEV<sub>1</sub> basale pre-trattamento: Studio 1 = 1,16 l; Studio 2 = 1,15 l

p<0.0001 per tutti i confronti

n= numero di pazienti

In generale i pazienti con un maggior grado di reversibilità al basale hanno mostrato una maggior risposta broncodilatatoria con Yanimo Respimat rispetto a pazienti con un minor grado di reversibilità al basale.

Gli effetti broncodilatatori di Yanimo Respimat, aumentati rispetto a tiotropio 5 microgrammi e olodaterolo 5 microgrammi, sono stati mantenuti durante tutto il periodo di trattamento di 52 settimane. Yanimo Respimat ha anche migliorato il PEF<sub>R</sub> (picco di flusso espiratorio) al mattino e alla sera rispetto a tiotropio 5 microgrammi e olodaterolo 5 microgrammi, come misurato dalle registrazioni quotidiane del paziente.

Nello studio di 6 settimane, Yanimo Respimat ha mostrato una risposta del FEV<sub>1</sub> significativamente maggiore rispetto a tiotropio 5 microgrammi, olodaterolo 5 microgrammi e placebo (p<0.0001) durante l'intero intervallo di somministrazione di 24 ore (Tabella 2).

**Tabella 2 Differenza media nel FEV<sub>1</sub> (l) durante 3 ore, 12 ore e 24 ore e differenza nel FEV<sub>1</sub> di valle (l) per Yanimo Respimat rispetto a tiotropio 5 microgrammi, olodaterolo 5 microgrammi e placebo dopo 6 settimane (Studio 3)**

	n	media 3 ore	n	media 12 ore	media 24 ore <sup>1</sup>	Valle
<b>Yanimo Respimat rispetto a</b>	138		138			
<b>Tiotropio 5 microgrammi</b>	137	0,109	135	0,119	0,110	0,079
<b>Olodaterolo 5 microgrammi</b>	138	0,109	136	0,126	0,115	0,092
<b>Placebo</b>	135	0,325	132	0,319	0,280	0,207

FEV<sub>1</sub> basale pre-trattamento = 1,30 l

<sup>1</sup> endpoint primario

p<0.0001 per tutti i confronti

n= numero di pazienti

#### Dispnea

Dopo 24 settimane (Studi 1 e 2), il punteggio TDI focale medio è stato pari a 1,98 unità per Yanimo Respimat, con un miglioramento significativo rispetto a tiotropio 5 microgrammi (differenza media 0,36, p=0.008) e olodaterolo 5 microgrammi (differenza media 0,42, p=0.002).

Un maggior numero di pazienti trattati con Yanimo Respimat ha avuto un miglioramento clinicamente significativo nel punteggio TDI focale (MCID, definita come valore di almeno 1 unità) rispetto a tiotropio 5 microgrammi (54,9% vs. 50,6%, p=0.0546) e olodaterolo 5 microgrammi (54,9% vs. 48,2%, p=0.0026).

#### Utilizzo di medicinali di emergenza

I pazienti trattati con Yanimo Respimat hanno utilizzato meno salbutamolo in emergenza di giorno e di notte rispetto ai pazienti trattati con tiotropio 5 microgrammi e olodaterolo 5 microgrammi (utilizzo medio in emergenza di giorno per Yanimo Respimat di 0,76 occasioni per giorno rispetto a 0,97 occasioni per giorno per tiotropio 5 microgrammi e 0,87 occasioni per giorno per olodaterolo 5 microgrammi, p<0.0001; utilizzo medio in emergenza di notte per Yanimo Respimat di 1,24 occasioni per giorno rispetto a 1,69 occasioni per giorno per tiotropio 5 microgrammi e 1,52 occasioni per giorno per olodaterolo 5 microgrammi, p<0.0001, Studi 1 e 2).

#### Valutazione globale del paziente

I pazienti trattati con Yanimo Respimat hanno percepito un miglioramento della loro condizione respiratoria maggiore rispetto a tiotropio 5 microgrammi e olodaterolo 5 microgrammi, come misurato dalla scala di valutazione globale del paziente (Patient's Global Rating, PGR) (Studi 1 e 2).

#### Riacutizzazioni

Con tiotropio 5 microgrammi era stata dimostrata in precedenza una riduzione statisticamente significativa del rischio di una riacutizzazione della BPCO rispetto al placebo. Le riacutizzazioni della BPCO sono state incluse come endpoint aggiuntivo negli studi pivotali di 52 settimane (Studi 1 e 2). Nel set di dati combinato, la proporzione di pazienti che hanno sperimentato almeno una riacutizzazione di BPCO moderata/grave è stata del 27,7% per Yanimo Respimat e del 28,8% per tiotropio 5 microgrammi (p=0.39). Questi studi non erano stati disegnati in modo specifico per valutare l'effetto dei trattamenti sulle riacutizzazioni della BPCO.



In uno studio clinico di un anno, randomizzato, in doppio cieco, controllato verso attivo, a gruppi paralleli (Studio 9), Yanimo Respimat è stato confrontato con tiotropio 5 microgrammi nelle riacutizzazioni della BPCO. Tutti i farmaci respiratori, ad eccezione di anticolinergici, beta-agonisti a lunga durata d'azione e loro associazioni, erano consentiti come terapia concomitante, cioè beta-agonisti a breve durata d'azione, corticosteroidi inalatori e xantine. L'endpoint primario era il tasso annualizzato di riacutizzazioni da moderate a severe della BPCO (3939 pazienti hanno ricevuto Yanimo Respimat e 3941 pazienti hanno ricevuto tiotropio 5 microgrammi).

La maggior parte dei pazienti erano maschi (71,4%) e caucasici (79,3%). L'età media era di 66,4 anni, il FEV<sub>1</sub> medio post-broncodilatatore era 1,187 l (DS 0,381), e il 29,4% dei pazienti aveva una storia di patologie cardiovascolari clinicamente importanti.

Le riacutizzazioni da moderate a severe della BPCO erano definite come “un complesso di eventi/sintomi delle basse vie respiratorie (peggioramento o nuova comparsa) correlati alla BPCO, della durata di tre o più giorni, che richiedevano la prescrizione di antibiotici e/o steroidi sistemici e/o ospedalizzazione”.

Il trattamento con Yanimo Respimat ha ridotto del 7% il tasso annualizzato di riacutizzazioni da moderate a severe della BPCO rispetto a tiotropio 5 microgrammi (rate ratio (RR) 0,93, 99% Intervallo di Confidenza (IC), 0,85-1,02, p=0.0498). Lo studio non ha raggiunto il livello di significatività pre-specificato di p<0.01.

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

Yanimo Respimat ha determinato un miglioramento della qualità della vita correlata allo stato di salute, come indicato da una diminuzione del punteggio totale del St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ). Dopo 24 settimane (Studi 1 e 2) si è verificato un miglioramento statisticamente significativo della media del punteggio totale del SGRQ per Yanimo Respimat rispetto a tiotropio 5 microgrammi e olodaterolo 5 microgrammi (Tabella 3); i miglioramenti sono stati osservati in tutti i domini del SGRQ. Un maggior numero di pazienti trattati con Yanimo Respimat ha avuto un miglioramento clinicamente significativo nel punteggio totale del SGRQ (MCID, differenza minima clinicamente rilevante, definita come una diminuzione di almeno 4 unità dal basale) rispetto a tiotropio 5 microgrammi (57,5% vs. 48,7%, p=0.0001) e olodaterolo 5 microgrammi (57,5% vs. 44,8%, p<0.0001).

**Tabella 3: Punteggio SGRQ totale dopo 24 settimane di trattamento (Studi 1 e 2)**

		n	Media del trattamento (variazione dal basale)	Differenza rispetto a Yanimo Respimat
				Media (p-value)
<b>Punteggio totale</b>	<b>Basale</b>		43,5	
	<b>Yanimo Respimat</b>	979	36,7 (-6,8)	
	<b>Tiotropio 5 microgrammi</b>	954	37,9 (-5,6)	-1,23 (p=0.025)
	<b>Olodaterolo 5 microgrammi</b>	954	38,4 (-5,1)	-1,69 (p=0.002)

n= numero di pazienti

In altri due studi di 12 settimane, controllati verso placebo (Studi 7 e 8), era stato incluso come endpoint primario anche il punteggio totale del SGRQ a 12 settimane come misura della qualità della vita correlata allo stato di salute.

Negli studi di 12 settimane, Yanimo Respimat ha dimostrato un miglioramento del punteggio totale medio del SGRQ (endpoint primario), rispetto al placebo, alla settimana 12, pari a -4,9 (IC 95%: -6,9, -2,9; p<0.0001) e -4,6 (IC 95%: -6,5, -2,6; p<0.0001). In un'analisi combinata di supporto degli studi di 12 settimane, la proporzione di pazienti con una diminuzione clinicamente significativa

del punteggio totale del SGRQ (definita come una diminuzione di almeno 4 unità dal basale) alla settimana 12 era maggiore per Yanimo Respimat (52% [206/393]) rispetto a tiotropio 5 microgrammi (41% [159/384]; odds ratio: 1,56 (IC 95%: 1,17, 2,07),  $p = 0.0022$ ) e placebo (32% [118/370]; odds ratio: 2,35 (IC 95%: 1,75, 3,16),  $p < 0.0001$ ).

#### Capacità inspiratoria, discomfort respiratorio e tolleranza allo sforzo

L'effetto di Yanimo Respimat su capacità inspiratoria, discomfort respiratorio e tolleranza allo sforzo limitata dai sintomi è stato indagato in tre studi randomizzati, in doppio cieco in pazienti con BPCO:

- (i) due studi replicati, con cross-over di 6 settimane, che hanno confrontato Yanimo Respimat con tiotropio 5 microgrammi, olodaterolo 5 microgrammi e placebo durante cicloergometria a carico costante (450 hanno ricevuto Yanimo Respimat) [Studi 4 e 5]
- (ii) uno studio di 12 settimane a gruppi paralleli che ha confrontato Yanimo Respimat con il placebo durante cicloergometria a carico costante (139 hanno ricevuto Yanimo Respimat) e camminata a velocità costante (sottogruppo di pazienti) [Studio 6]

Yanimo Respimat ha migliorato in modo significativo la capacità inspiratoria a riposo due ore post-dose rispetto a tiotropio 5 microgrammi (0,114 l,  $p < 0.0001$ ; Studio 4, 0,088 l,  $p = 0.0005$ ; Studio 5), a olodaterolo 5 microgrammi (0,119 l,  $p < 0.0001$ ; Studio 4, 0,080 l,  $p = 0.0015$ ; Studio 5) e al placebo (0,244 l,  $p < 0.0001$ ; Studio 4, 0,265 l,  $p < 0.0001$ ; Studio 5) dopo 6 settimane.

Negli Studi 4 e 5, Yanimo Respimat ha migliorato in modo significativo il tempo di resistenza durante cicloergometria a carico costante rispetto al placebo dopo 6 settimane (Studio 4: media geometrica del tempo di resistenza di 454 s per Yanimo Respimat rispetto a 375 secondi per il placebo (miglioramento del 20,9%,  $p < 0.0001$ ); Studio 5: media geometrica del tempo di resistenza di 466 secondi per Yanimo Respimat rispetto a 411 secondi per il placebo (miglioramento del 13,4%,  $p < 0.0001$ )).

Nello Studio 6, Yanimo Respimat ha migliorato in modo significativo il tempo di resistenza durante cicloergometria a carico costante rispetto al placebo dopo 12 settimane (media geometrica del tempo di resistenza di 528 secondi per Yanimo Respimat rispetto a 464 secondi per il placebo (miglioramento del 13,8%,  $p = 0.021$ )).

#### Popolazione pediatrica

L'Agenzia europea per i medicinali ha previsto l'esonero dall'obbligo di presentare i risultati degli studi con Yanimo Respimat in tutti i sottogruppi della popolazione pediatrica per la broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO) come da decisione sugli esoneri di classe (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

## **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

### a. Introduzione generale

Quando tiotropio e olodaterolo sono stati somministrati in associazione per via inalatoria, i parametri farmacocinetici per ciascun componente sono stati simili a quelli osservati quando ciascun principio attivo è stato somministrato separatamente.

Tiotropio e olodaterolo mostrano una farmacocinetica lineare nell'intervallo terapeutico. Dopo somministrazione per inalazione ripetuta una volta al giorno, lo stato stazionario di tiotropio si raggiunge entro il giorno 7. Lo stato stazionario di olodaterolo si raggiunge dopo 8 giorni di inalazione una volta al giorno e l'accumulo è fino a 1,8 volte rispetto alla dose singola.

### b. Caratteristiche generali del principio attivo dopo somministrazione del medicinale

#### Assorbimento

*Tiotropio:* I dati di escrezione urinaria di volontari sani giovani suggeriscono che circa il 33% della dose inalata tramite l'inalatore RESPIMAT raggiunge la circolazione sistemica. La biodisponibilità assoluta di una soluzione somministrata per via orale è stata del 2-3%. Le concentrazioni

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

*Olodaterolo*: In volontari sani la biodisponibilità assoluta di olodaterolo dopo inalazione è stata stimata in circa il 30% mentre la biodisponibilità assoluta è stata inferiore all'1% quando somministrato come soluzione orale. Le concentrazioni plasmatiche massime di olodaterolo si raggiungono generalmente entro 10-20 minuti dopo l'inalazione del medicinale tramite RESPIMAT.

#### Distribuzione

*Tiotropio* ha un legame alle proteine plasmatiche del 72% e mostra un volume di distribuzione di 32 l/kg. Studi condotti nei ratti hanno dimostrato che tiotropio non attraversa la barriera emato-encefalica in misura rilevante.

*Olodaterolo* ha un legame alle proteine plasmatiche di circa il 60% e mostra un volume di distribuzione di 1110 l. Olodaterolo è un substrato per i trasportatori P-gp, OAT1, OAT3 e OCT1. Olodaterolo non è un substrato per i seguenti trasportatori: BCRP, MRP, OATP2, OATP8, OATP-B, OCT2 e OCT3.

#### Biotrasformazione

*Tiotropio*: L'entità del metabolismo è scarsa. Ciò si evince dall'escrezione urinaria del 74% del farmaco immodificato dopo somministrazione endovenosa. L'estere di tiotropio è scisso per via non enzimatica nell'alcool e nel composto acido (N-metilscopina e acido ditienilglicolico, rispettivamente) che non si legano ai 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) 2D6 e 3A4 con conseguente ossidazione e successiva coniugazione con glutatione in una varietà di metaboliti di Fase-II.

*Olodaterolo* è metabolizzato in modo sostanziale mediante glucuronazione diretta e O-demetilazione al gruppo metossi seguite da coniugazione. Dei sei metaboliti identificati, solo il prodotto di demetilazione non coniugato si lega ai beta<sub>2</sub>-recettori; tuttavia questo metabolita non è rilevabile nel plasma dopo inalazione cronica della dose terapeutica raccomandata o di dosi fino a 4 volte superiori. Gli isoenzimi CYP2C9 e CYP2C8 del citocromo P450, con contributo trascurabile del CYP3A4, sono coinvolti nella O-demetilazione di olodaterolo, mentre le isoforme UGT2B7, UGT1A1, 1A7 e 1A9 della uridina difosfato glicosil transferasi si sono mostrate coinvolte nella formazione dei glucuronidi di olodaterolo.

#### Eliminazione

*Tiotropio*: La clearance totale in volontari sani è di 880 ml/min. Tiotropio somministrato per via endovenosa è principalmente escreto in forma immodificata nelle urine (74%). Dopo assunzione per via inalatoria da parte di pazienti con BPCO, allo stato stazionario, l'escrezione urinaria è del 18,6% della dose e la quantità rimanente, essendo un farmaco principalmente non assorbito dall'intestino, viene eliminata con le feci. La clearance renale di tiotropio supera la velocità di filtrazione glomerulare, e ciò indica secrezione attiva nelle urine. L'emivita effettiva di tiotropio dopo inalazione in pazienti con BPCO è compresa tra 27 e 45 ore.

*Olodaterolo*: La clearance totale di olodaterolo nei volontari sani è pari a 872 ml/min e la clearance renale è pari a 173 ml/min. Dopo somministrazione endovenosa di olodaterolo marcato [<sup>14</sup>C], il 38% della dose radioattiva è stato ritrovato nelle urine e il 53% è stato ritrovato nelle feci. La quantità di olodaterolo non modificato ritrovato nelle urine dopo somministrazione endovenosa è stata pari al 19%. Dopo somministrazione orale, solo il 9% della radioattività (0,7% di olodaterolo non modificato) è stato ritrovato nelle urine, mentre la porzione maggiore è stata ritrovata nelle feci (84%). Più del 90% della dose è stato eliminato rispettivamente entro 6 e 5 giorni dopo somministrazione endovenosa e orale. Dopo inalazione, l'eliminazione di olodaterolo non modificato nelle urine entro l'intervallo di somministrazione in volontari sani allo stato stazionario

ha rappresentato il 5-7% della dose. Le concentrazioni plasmatiche di olodaterolo dopo inalazione diminuiscono in modo multifasico con un'emivita terminale di circa 45 ore.

### c. Caratteristiche dei pazienti

*Tiotropio*: 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  $C_{max,ss}$ .

*Olodaterolo*: Una meta-analisi farmacocinetica condotta utilizzando i dati di 2 studi clinici controllati che includevano 405 pazienti con BPCO e 296 pazienti con asma ha mostrato che non è necessario alcun aggiustamento della dose in base all'effetto di età, genere e peso corporeo sull'esposizione sistemica a olodaterolo.

#### Etnia

*Olodaterolo*: Il confronto dei dati farmacocinetici all'interno e tra gli studi con olodaterolo ha rivelato la tendenza ad un'esposizione sistemica maggiore nei giapponesi e altri asiatici rispetto ai caucasici.

Non sono stati identificati problemi di sicurezza in studi clinici con olodaterolo in caucasici e asiatici fino ad un anno con olodaterolo Respimat a dosi fino al doppio della dose terapeutica raccomandata.

#### Insufficienza renale

*Tiotropio*: Dopo somministrazione singola giornaliera per via inalatoria di tiotropio allo stato stazionario in pazienti con BPCO con danno renale lieve ( $CL_{CR}$  50-80 ml/min) è risultata 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 soggetti con danno renale da moderato a grave ( $CL_{CR}$  < 50 ml/min), la somministrazione endovenosa di tiotropio ha determinato un raddoppio dell'esposizione totale ( $AUC_{0-4h}$  maggiore dell'82% e  $C_{max}$  maggiore del 52%) rispetto ai soggetti con funzione renale normale, che è stato confermato dalle osservazioni a seguito di inalazione della polvere secca.

*Olodaterolo*: Non ci sono stati aumenti clinicamente rilevanti dell'esposizione sistemica in pazienti con danno renale.

#### Insufficienza epatica

*Tiotropio*: 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.

*Olodaterolo*: Non c'è stata evidenza di differenze nell'eliminazione di olodaterolo, né nel legame con le proteine, tra soggetti con compromissione epatica lieve o moderata e i loro controlli sani. Non è stato condotto uno studio in soggetti con compromissione epatica grave.

### **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

#### *Tiotropio + olodaterolo*

Negli studi non clinici con l'associazione tiotropio/olodaterolo sono stati osservati effetti soltanto ad esposizioni considerate sufficientemente superiori alla massima esposizione nell'uomo, il che indica una scarsa rilevanza clinica.

#### *Tiotropio*

Studi sulla genotossicità e sul potenziale cancerogeno non hanno rivelato un rischio particolare per l'uomo.

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. 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.

#### *Olodaterolo*

Gli studi sulla genotossicità e sul potenziale cancerogeno non hanno mostrato rischi particolari per l'uomo.

È stata osservata un'aumentata incidenza di leiomioma mesovarico nei ratti e di leiomioma uterino e leiomiosarcoma nei topi. Questo è considerato un effetto della classe che si osserva nei roditori dopo esposizione a lungo termine ad alte dosi di beta<sub>2</sub>-agonisti. Finora, i beta<sub>2</sub>-agonisti non sono stati associati a cancro nell'uomo.

Nel ratto, non si sono verificati effetti teratogeni dopo inalazione di dosi pari a 1054 microgrammi/kg/die (> 2600 volte l'esposizione nell'uomo (AUC<sub>(0-24h)</sub>) alla dose di 5 microgrammi). In conigli di Nuova Zelanda (NZW) gravidi, la dose inalatoria di 2489 microgrammi/kg/die (circa 7130 volte l'esposizione nell'uomo a 5 microgrammi basata sull'AUC<sub>(0-24h)</sub>) di olodaterolo ha mostrato tossicità fetale derivante in modo caratteristico dalla stimolazione del beta-adrenorecettore; questa includeva ossificazioni frammentarie, ossa corte/curve, occhio parzialmente aperto, palatoschisi, anomalie cardiovascolari. Non si sono verificati effetti significativi alla dose inalatoria di 974 microgrammi/kg/die (circa 1353 volte la dose di 5 microgrammi basata sull'AUC<sub>(0-24h)</sub>).

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

Benzalconio cloruro  
Disodio edetato  
Acqua depurata  
Acido cloridrico 1M (per aggiustamento del 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:

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

Ogni cartuccia contiene 4 ml di soluzione per inalazione.

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 e la manipolazione

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

043660051 - "2,5 microgrammi/2,5 microgrammi, soluzione per inalazione" 1 inalatore Respimat riutilizzabile + 1 cartuccia PE/PP da 60 erogazioni

043660063 - "2,5 microgrammi/2,5 microgrammi, soluzione per inalazione" 1 inalatore Respimat riutilizzabile + 3 cartucce PE/PP da 60 erogazioni

043660075 - "2,5 microgrammi/2,5 microgrammi, soluzione per inalazione" 1 cartuccia PE/PP da 60 erogazioni

043660087 - "2,5 microgrammi/2,5 microgrammi, soluzione per inalazione" 3 cartucce PE/PP da 60 erogazioni

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

Data della prima autorizzazione: 16 ottobre 2015

Data del rinnovo più recente: 20 maggio 2020

## 10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco