

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Braltus 10 microgrammi per dose erogata polvere per inalazione, capsula rigida

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ciascuna capsula contiene 16 microgrammi di tiotropio bromuro, equivalenti a 13 microgrammi di tiotropio.

La dose erogata (dose che viene rilasciata dal boccaglio dell'inalatore Zonda) è di 10 microgrammi di tiotropio per capsula.

#### Eccipiente con effetti noti

Ogni capsula contiene 18 milligrammi di lattosio monoidrato.

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

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere per inalazione, capsula rigida.

Capsule di misura 3, incolori e trasparenti, contenenti una polvere bianca.

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Braltus è indicato come terapia broncodilatatoria di mantenimento per il sollievo dai sintomi in pazienti affetti da broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO).

Braltus è indicato per l'uso negli adulti.

#### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

##### Posologia

Modo di somministrazione: Uso inalatorio.

##### *Dose raccomandata*

Adulti di età pari o superiore a 18 anni:

Inalazione del contenuto di **una** capsula una volta al giorno usando l'inalatore Zonda.

L'inalazione deve essere effettuata ogni giorno alla stessa ora.

La dose raccomandata non deve essere superata.

La dose erogata da una singola capsula (10 microgrammi) è sufficiente ed è la dose normale per la terapia con Braltus.

Le capsule di Braltus sono esclusivamente per uso inalatorio; non devono essere ingerite.

Le capsule di Braltus devono essere inalate esclusivamente utilizzando l'inalatore Zonda.

##### *Popolazioni speciali*

I pazienti anziani possono utilizzare tiotropio bromuro alla dose raccomandata.

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

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

#### *Popolazione pediatrica*

Braltus non deve essere usato nei bambini e negli adolescenti di età inferiore ai 18 anni. Non sono state determinate la sicurezza e l'efficacia. Non ci sono dati disponibili.

Non si riscontra un uso significativo di tiotropio bromuro nella popolazione pediatrica per l'indicazione di BPCO.

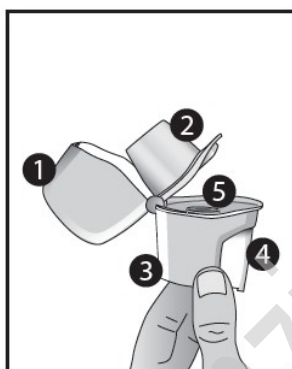
La sicurezza e l'efficacia di tiotropio bromuro per la fibrosi cistica nei bambini e negli adolescenti di età inferiore a 18 anni non sono state stabilite. Non ci sono dati disponibili.

#### Modo di somministrazione/Istruzioni per la manipolazione e l'uso

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

L'inalatore Zonda è stato messo a punto appositamente per le capsule di Braltus. I pazienti non devono utilizzarlo per l'assunzione di altri medicinali. Le capsule di Braltus devono essere inalate esclusivamente utilizzando l'inalatore Zonda. I pazienti non devono utilizzare altri inalatori per assumere le capsule di Braltus.

L'inalatore Zonda deve essere utilizzato soltanto con il flacone di capsule fornito. Non riutilizzare l'inalatore per un altro flacone di capsule. Gettare il dispositivo Zonda dopo 30 utilizzi (15 utilizzi se utilizzato con la confezione da 15 capsule).

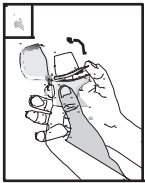


1. Cappuccio di chiusura antipolvere
2. Boccaglio
3. Base
4. Pulsante di foratura
5. Camera centrale

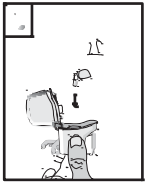
1. Sollevare il cappuccio di chiusura.



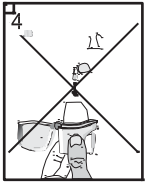
2. Afferrando saldamente la base dell'inalatore, aprire il boccaglio spingendolo verso l'alto, nella direzione indicata dalla freccia.



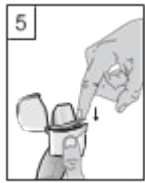
3. Estrarre una capsula di Braltus dal flacone immediatamente prima dell'uso e chiudere bene il flacone. Inserire una capsula nell'apposito scomparto nella base dell'inalatore. **Non** conservare la capsula nell'inalatore Zonda.



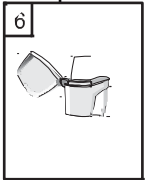
4. Non inserire **mai** la capsula direttamente nel boccaglio.



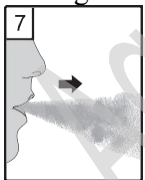
5. Chiudere il boccaglio fino a quando si sente un clic, lasciando aperto il cappuccio di chiusura.



6. Tenendo l'inalatore con il boccaglio rivolto verso l'alto, premere a fondo una sola volta il pulsante di foratura e rilasciarlo. Questa azione fora la capsula permettendo il rilascio del farmaco durante l'inspirazione.

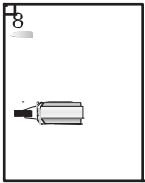


7. Espirare completamente mantenendosi a distanza dal boccaglio. Evitare sempre di respirare nel boccaglio.

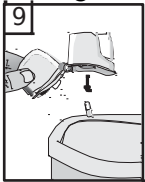


8. Portare il boccaglio alla bocca e tenere la testa in posizione verticale. Chiudere le labbra intorno al boccaglio e inspirare lentamente e profondamente ma a una velocità sufficiente a udire o sentire vibrare la capsula dentro lo scomparto.

Trattenere il respiro fino a quando possibile e nello stesso tempo sfilare l'inalatore dalla bocca. Riprendere a respirare normalmente. Ripetere i punti 7 e 8 per svuotare completamente la capsula.



9. Dopo l'uso, aprire nuovamente il bocchaglio, rovesciare la capsula vuota ed estrarla. Chiudere il bocchaglio e il cappuccio di chiusura e riporre l'inalatore Zonda.



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

Se necessario, dopo l'uso è possibile pulire il bocchaglio dell'inalatore Zonda con un panno asciutto o un fazzolettino.

### 4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo tiotropio bromuro, all'atropina o ai suoi derivati, per esempio ipratropio o ossitropio, o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1, compreso il lattosio monoidrato che contiene proteine del latte.

### 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

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, cioè come terapia di emergenza.

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

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

Come nel caso di altre terapie inalatorie, il medicinale può causare broncospasmo paradossale con un aumento immediato di sibilo e dispnea dopo la somministrazione. Il broncospasmo paradossale risponde ad un broncodilatatore ad azione rapida e deve essere trattato immediatamente. Braltus deve essere interrotto immediatamente, il paziente deve essere visitato e, se necessario, deve essere istituita una terapia alternativa.

Tiotropio deve essere utilizzato con cautela nei pazienti con infarto miocardico recente, verificatosi 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 d'azione anticolinergico.

Poiché la concentrazione plasmatica del medicinale aumenta al diminuire della funzionalità renale, nei pazienti con danno renale da moderato 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 danno renale grave (vedere paragrafo 5.2).

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

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

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

Ogni capsula contiene 18 mg di lattosio monoidrato. I pazienti con rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, deficit di Lapp lattasi o malassorbimento di glucosio-galattosio non devono assumere questo medicinale. L'eccipiente lattosio può contenere tracce di proteine del latte, le quali possono causare reazioni allergiche nei pazienti con grave ipersensibilità o allergia alle proteine del latte.

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

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

Non è emerso che l'uso di  $\beta_2$ -agonisti a lunga durata (LABA) o corticosteroidi inalatori (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**

##### Fertilità

Per tiotropio non sono disponibili dati clinici relativi alla fertilità. Uno studio non clinico eseguito con tiotropio non ha messo in evidenza alcun effetto avverso sulla fertilità (vedere paragrafo 5.3).

##### Gravidanza

I dati relativi all'uso di tiotropio in donne in gravidanza sono molto limitati. Gli studi sugli animali non indicano effetti dannosi diretti o indiretti con riferimento alla tossicità riproduttiva a dosi clinicamente rilevanti (vedere paragrafo 5.3). A scopo precauzionale, è preferibile evitare l'uso di Braltus 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 tiotropio bromuro non è raccomandato durante l'allattamento. Tiotropio bromuro è una sostanza a lunga durata d'azione. La decisione di continuare o sospendere l'allattamento oppure di continuare o sospendere la terapia con Braltus deve essere presa tenendo in considerazione il beneficio dell'allattamento per il bambino e il beneficio della terapia con Braltus per la madre.

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

Non sono stati effettuati studi relativi agli effetti sulla capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. Il verificarsi di capogiri, visione offuscata o cefalea può influire sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari.

#### 4.8 Effetti indesiderati

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

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

Le frequenze sono state definite utilizzando la convenzione seguente:

Molto comune ( $\geq 1/10$ ); comune (da  $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); non comune (da  $\geq 1/1000$  a  $< 1/100$ ); raro (da  $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1000$ ); molto raro ( $< 1/10.000$ ), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

<b>Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA</b>	<b>Frequenza</b>
<b><u>Disturbi del metabolismo e della nutrizione</u></b>	
Disidratazione	Non nota
<b><u>Patologie del sistema nervoso</u></b>	
Capogiro	Non comune
Cefalea	Non comune
Alterazioni del gusto	Non comune
Insomnia	Raro
<b><u>Patologie dell'occhio</u></b>	
Visione offuscata	Non comune
Glaucoma	Raro
Pressione intraoculare aumentata	Raro
<b><u>Patologie cardiache</u></b>	
Fibrillazione atriale	Non comune
Tachicardia sopraventricolare	Raro
Tachicardia	Raro
Palpitazioni	Raro
<b><u>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche</u></b>	
Faringite	Non comune
Disfonia	Non comune
Tosse	Non comune
Broncospasmo	Raro
Epistassi	Raro
Laringite	Raro
Sinusite	Raro
<b><u>Patologie gastrointestinali</u></b>	
Bocca secca	Comune
Malattia da reflusso gastroesofageo	Non comune
Stipsi	Non comune
Candidiasi orofaringea	Non comune
Ostruzione intestinale, incluso ileo paralitico	Raro
Gengivite	Raro
Glossite	Raro
Disfagia	Raro
Stomatite	Raro
Nausea	Raro

Carie dentarie	Non nota
<b><u>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo, disturbi del sistema immunitario</u></b>	
Eruzione cutanea	Non comune
Orticaria	Raro
Prurito	Raro
Ipersensibilità (comprese reazioni immediate)	Raro
Angioedema	Raro
Reazione anafilattica	Non nota
Infezione della cute, ulcera della cute	Non nota
Cute secca	Non nota
<b><u>Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo</u></b>	
Tumefazione articolare	Non nota
<b><u>Patologie renali e urinarie</u></b>	
Disuria	Non comune
Ritenzione di urina	Non comune
Infezione delle vie urinarie	Raro

#### Reazioni allergiche

L'eccezionale lattosio può contenere tracce di proteine del latte, le quali possono causare reazioni allergiche nei pazienti con grave ipersensibilità o allergia alle proteine del latte.

Tiotropio bromuro deve essere immediatamente interrotto se si verifica una reazione da ipersensibilità o una reazione allergica, e il paziente deve poi essere gestito nella maniera consueta.

#### Broncospasmo paradossale

Come nel caso di altre terapie inalatorie, il medicinale può causare broncospasmo paradossale, con un aumento immediato di sibilo e dispnea dopo la somministrazione. Il broncospasmo paradossale risponde ad un broncodilatatore ad azione rapida e deve essere trattato immediatamente. Braltus deve essere interrotto immediatamente, il paziente deve essere visitato e, se necessario, deve essere istituita una terapia alternativa.

#### Descrizione di reazioni avverse selezionate

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

In 28 studi clinici, la bocca secca ha portato all'interruzione del trattamento in 18 dei 9.647 pazienti trattati con tiotropio (0,2%).

Effetti indesiderati gravi coerenti con gli effetti anticolinergici includono glaucoma, stipsi ed ostruzione intestinale (compreso ileo paralitico), così come la ritenzione di urina.

#### Altre popolazioni speciali

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

#### Segnalazione delle reazioni avverse sospette

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

## 4.9 Sovradosaggio

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

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

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

## 5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

### 5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Altri farmaci per le sindromi ostruttive delle vie respiratorie per aerosol, anticolinergici

Codice ATC: R03B B04

#### Meccanismo d'azione

Tiotropio bromuro è un antagonista specifico dei recettori muscarinici a lunga durata d'azione, nella pratica clinica spesso definito come anticolinergico. Attraverso il legame con i recettori muscarinici della muscolatura liscia bronchiale, tiotropio bromuro inibisce gli effetti colinergici (broncocostrittori) dell'acetilcolina, rilasciata dalle terminazioni nervose parasimpatiche. Presenta un'affinità simile per i sottotipi dei recettori muscarinici da M<sub>1</sub> a M<sub>5</sub>. Nelle vie aeree, tiotropio bromuro antagonizza in modo competitivo e reversibile i recettori M<sub>3</sub> inducendo rilassamento. L'effetto è risultato dose-dipendente ed è durato per più di 24 ore. La lunga durata è probabilmente dovuta alla sua dissociazione molto lenta dai recettori M<sub>3</sub>, mostrando un'emivita di dissociazione significativamente maggiore rispetto a quella di ipratropio. Essendo un anticolinergico N-quaternario, tiotropio bromuro è (bronco-) selettivo quando somministrato per via inalatoria, dimostrando un intervallo terapeutico accettabile prima dell'insorgenza di effetti sistemici anticolinergici.

#### Effetti farmacodinamici

La broncodilatazione è principalmente un effetto locale (sulle vie aeree), e non un effetto sistemico. La dissociazione dai recettori M<sub>2</sub> è più rapida rispetto ai recettori M<sub>3</sub> e ciò ha determinato, 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 potenza e la lenta dissociazione dal recettore si riflettono clinicamente in una broncodilatazione significativa e di lunga durata in pazienti con BPCO.

#### Elettrofisiologia cardiaca

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

#### Efficacia clinica e sicurezza

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

#### Funzione polmonare

Tiotropio bromuro, somministrato una volta al giorno, ha prodotto un miglioramento significativo della funzione polmonare (volume espiratorio forzato in un secondo, FEV<sub>1</sub>, e capacità vitale forzata, FVC) entro 30 minuti dalla prima dose, che si è mantenuto per 24 ore. La farmacodinamica allo stato stazionario è stata raggiunta entro una settimana con il maggior effetto di broncodilatazione osservato entro il terzo giorno. Tiotropio bromuro ha significativamente migliorato il picco di flusso espiratorio (PEF) mattutino e



serale misurato dalle registrazioni giornaliere dei pazienti. Gli effetti broncodilatatori di tiotropio bromuro si sono mantenuti nel corso dell'anno di somministrazione senza l'insorgenza di tolleranza.

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

#### *Studi clinici (fino a 12 mesi)*

##### *Dispnea, tolleranza allo sforzo*

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

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

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

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

##### *Riacutizzazioni della BPCO*

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

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

**Tabella 1: Riassunto degli endpoint della riacutizzazione**

<b>Endpoint</b>	<b>Tiotropio 18 µg polvere per inalazione<sup>4</sup> N = 3707</b>	<b>Salmeterolo 50 µg (HFA pMDI) N = 3669</b>	<b>Rapporto (IC al 95%)</b>	<b>p-value</b>
Tempo [giorni] alla prima riacutizzazione <sup>1</sup>	187	145	0,83 (0,77-0,90)	<0,001
Tempo alla prima riacutizzazione grave (ricovero ospedaliero) <sup>2</sup>	-	-	0,72 (0,61-0,85)	<0,001

Pazienti con riacutizzazione $\geq 1$ , n (%) <sup>3</sup>	1277 (34,4)	1414 (38,5)	0,90 (0,85-0,95)	<0,001
Pazienti con riacutizzazione grave (ricovero ospedaliero) $\geq 1$ , n (%) <sup>3</sup>	262 (7,1)	336 (9,2)	0,77 (0,66-0,89)	<0,001

<sup>1</sup> Tempo [giorni] si riferisce al primo quartile di pazienti. L'analisi del tempo all'evento è stata effettuata utilizzando il modello di Cox della regressione dei rischi proporzionali con centro (aggregato) e trattamento come covariate; il rapporto si riferisce al rapporto di rischio.

<sup>2</sup> L'analisi del tempo all'evento è stata effettuata utilizzando il modello di Cox della regressione dei rischi proporzionali con centro (aggregato) e trattamento come covariate; il rapporto si riferisce al rapporto di rischio. Il tempo [giorni] per il primo quartile di pazienti non può essere calcolato, perché la percentuale di pazienti con grave riacutizzazione era troppo bassa.

<sup>3</sup> Il numero di pazienti con evento è stato valutato utilizzando il test Cochran-Mantel-Haenszel stratificato per centro aggregato; il rapporto si riferisce al rapporto di rischio.

<sup>4</sup> Tiotropio 18 microgrammi polvere per inalazione rilascia 10 microgrammi di tiotropio.

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

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

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

#### *Studio controllato verso tiotropio*

È stato condotto uno studio a lungo termine, su larga scala, randomizzato, in doppio cieco, controllato verso trattamento attivo con un periodo di osservazione fino a 3 anni, per confrontare l'efficacia e la sicurezza di tiotropio bromuro polvere per inalazione e tiotropio bromuro inalatore con emissione a nebbiolina (5.694 pazienti trattati con tiotropio bromuro polvere per inalazione; 5.711 pazienti trattati con tiotropio bromuro inalatore con emissione a nebbiolina). Gli endpoint primari erano il tempo alla prima riacutizzazione della BPCO, il tempo alla morte per tutte le cause e, in un sottostudio (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 tiotropio bromuro polvere per inalazione e tiotropio bromuro inalatore con emissione a nebbiolina (rapporto di rischio (tiotropio bromuro polvere per inalazione/tiotropio bromuro inalatore con emissione a nebbiolina) 1,02 con 95% IC da 0,97 a 1,08). Il numero mediano di giorni alla prima riacutizzazione della BPCO era di 719 giorni per tiotropio bromuro polvere per inalazione e di 756 giorni per tiotropio bromuro inalatore con emissione a nebbiolina.

L'effetto broncodilatatore di tiotropio bromuro polvere per inalazione perdurava per 120 settimane ed era simile a quello di tiotropio bromuro inalatore con emissione a nebbiolina. La differenza media del FEV<sub>1</sub> di valle per tiotropio bromuro polvere per inalazione rispetto a quello per tiotropio bromuro inalatore con emissione a nebbiolina era di 0,010 l (95% IC da -0,018 a 0,038 l).

Nello studio post-marketing, che confrontava tiotropio bromuro polvere per inalazione e tiotropio bromuro inalatore con emissione a nebbiolina, la mortalità per tutte le cause, incluso il follow-up dello stato vitale,

era simile durante lo studio con tiotropio bromuro polvere per inalazione e tiotropio bromuro inalatore con emissione a nebbiolina (rapporto di rischio (tiotropio bromuro polvere per inalazione/tiotropio bromuro inalatore con emissione a nebbiolina) 1,04 con 95% IC da 0,91 a 1,19).

### Popolazione pediatrica

L'Agenzia Europea dei Medicinali ha previsto l'esonero dall'obbligo di presentare i risultati degli studi su tiotropio bromuro in tutte le categorie della popolazione pediatrica per BPCO e fibrosi cistica (vedere paragrafo 4.2 per le informazioni sull'uso pediatrico).

## **5.2. Proprietà farmacocinetiche**

Tiotropio bromuro è un composto ammonio quaternario non chirale ed è moderatamente solubile in acqua. Tiotropio bromuro è somministrato come polvere secca per inalazione. Generalmente, tramite inalazione la maggior parte della dose rilasciata si deposita nel tratto gastrointestinale e, in quantità minore, nell'organo bersaglio che è il polmone. Molti dei dati farmacocinetici qui di seguito descritti sono stati ottenuti con dosi superiori rispetto a quelle raccomandate per la terapia.

### Assorbimento

Dopo inalazione della polvere secca da parte di volontari sani giovani, la biodisponibilità assoluta del 19,5% suggerisce che la frazione che raggiunge il polmone è altamente biodisponibile. Le soluzioni orali di tiotropio hanno una biodisponibilità assoluta del 2-3%. Le concentrazioni plasmatiche massime di tiotropio sono state osservate 5-7 minuti dopo l'inalazione.

Allo stato stazionario, i livelli plasmatici massimi di tiotropio in pazienti con BPCO erano pari a 12,9 pg/ml e decrescevano rapidamente in modo multi-compartimentale. Le concentrazioni di valle allo stato stazionario erano pari a 1,71 pg/ml. L'esposizione sistemica conseguente l'inalazione di tiotropio bromuro polvere per inalazione era simile a quella di tiotropio inalato tramite l'inalatore con emissione a nebbiolina.

### Distribuzione

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

### Biotrasformazione

L'entità della biotrasformazione è scarsa. Ciò si evince dall'escrezione urinaria del 74% del principio attivo 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 medicinale (< 20% della dose dopo somministrazione endovenosa) è metabolizzata con ossidazione citocromo P450 (CYP) dipendente e successiva coniugazione con glutatione in una varietà di metaboliti di Fase-II.

Studi *in vitro* su microsomi epatici rivelano che la via enzimatica può essere inibita dagli inibitori del CYP2D6 (e 3A4), chinidina, ketoconazolo e gestodene. Quindi, CYP 2D6 e 3A4 sono coinvolti nella via metabolica che è responsabile dell'eliminazione di una parte più piccola della dose. Tiotropio bromuro, anche a concentrazioni superiori a quelle terapeutiche, non inibisce i CYP 1A1, 1A2, 2B6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 o 3A nei microsomi epatici umani.

### Eliminazione

L'emivita effettiva di tiotropio è compresa tra 27 e 45 ore nei pazienti con BPCO. La clearance totale è stata di 880 ml/min dopo una dose endovenosa in volontari sani giovani. Somministrato per via endovenosa, tiotropio è principalmente escreto in forma immodificata nelle urine (74%). Dopo assunzione per via inalatoria della polvere secca da parte di pazienti con BPCO, allo stato stazionario il 7% (1,3 microgrammi) della sostanza immodificata è escreto per via urinaria nelle 24 ore e la quantità rimanente, essendo un medicinale principalmente non assorbito dall'intestino, viene eliminata con le feci. La clearance

renale di tiotropio supera la clearance della creatinina, indicando secrezione nelle urine. Dopo l'inalazione giornaliera cronica da parte di pazienti con BPCO, lo stato stazionario farmacocinetico è stato raggiunto entro 7 giorni senza accumuli successivi.

#### Linearità/non linearità

Tiotropio dimostra una farmacocinetica lineare nell'intervallo terapeutico indipendente dalla formulazione.

#### Popolazioni di pazienti speciali

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

*Danno renale:* Dopo somministrazione singola giornaliera per via inalatoria di tiotropio allo stato stazionario in pazienti con BPCO, un danno renale lieve (CLCR 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 (CLCR > 80 ml/min).

Nei pazienti con BPCO 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 pazienti con BPCO e funzione renale normale, che è stato confermato dalle concentrazioni plasmatiche a seguito di inalazione della polvere secca.

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

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

*Pazienti pediatriche:* Vedere paragrafo 4.2.

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

Effetti dannosi per la gravidanza, lo sviluppo embrionale/fetale, il parto o lo sviluppo post-natale possono essere dimostrati solo a dosaggi tossici per la madre. Tiotropio bromuro non è stato teratogeno nei ratti o nei conigli. In uno studio generale su riproduzione e fertilità condotto nei ratti, a qualsiasi dosaggio non vi è stata indicazione di alcun effetto avverso sulla fertilità e sulla capacità di accoppiamento sia nei genitori trattati che nella loro prole.

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

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

Lattosio monoidrato (che contiene proteine del latte)

Capsula contenente idrossipropilmetil-cellulosa (HPMC), comunemente nota come ipromellosa.

### **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente

### **6.3 Periodo di validità**

24 mesi

Dopo la prima apertura: 30 giorni (flacone da 15 capsule) o 60 giorni (flacone da 30 capsule)

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

Tenere il flacone ben chiuso. Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità.

Non refrigerare o congelare.

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

Flaconi in polietilene ad alta densità (HDPE) con tappo a vite in polipropilene (PP), anello di sicurezza in polietilene (PE) e capsula dissecante in polietilene a bassa densità (LDPE) contenente gel di silice.

Ciascun flacone contiene 15 o 30 capsule e viene fornito in una confezione di cartone con un inalatore Zonda.

L'inalatore Zonda è un dispositivo per l'inalazione di dosi singole dotato di un corpo verde e un cappuccio con un pulsante bianco, realizzati in materie plastiche ABS (acrilonitrile-butadiene-stirene) e acciaio inossidabile.

Confezioni multiple contenenti 60 capsule (2 astucci da 30) e 2 inalatori Zonda o 90 capsule (3 astucci da 30) e 3 inalatori Zonda.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

### **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento**

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

## **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Teva Italia S.r.l. – Piazzale Luigi Cadorna, 4 – 20123 Milano

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

043854013 - "10 microgrammi polvere per inalazione, capsula rigida" 15 capsule in flacone HDPE  
043854025 - "10 microgrammi polvere per inalazione, capsula rigida " 30 capsule in flacone HDPE  
043854037 - "10 microgrammi polvere per inalazione, capsula rigida " 2x30 capsule  
043854049 - "10 microgrammi polvere per inalazione, capsula rigida " 3x30 capsule

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

Data della prima autorizzazione:

**10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Agenzia Italiana del Farmaco