

ALLEGATO I
RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

Agenzia Italiana del Farmaco

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Tovanor Breezhaler 44 microgrammi polvere per inalazione, capsule rigide

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ciascuna capsula contiene 63 microgrammi di glicopirronio bromuro, equivalenti a 50 microgrammi di glicopirronio.

Ciascuna dose erogata (la dose rilasciata dal boccaglio dell'inalatore) contiene 55 microgrammi di glicopirronio bromuro, equivalenti a 44 microgrammi di glicopirronio.

Eccipiente(i) con effetti noti:

Ciascuna capsula contiene 23,6 mg di lattosio (come monoidrato).

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere per inalazione, capsula rigida (polvere per inalazione).

Capsule trasparenti di colore arancione contenenti una polvere bianca, con una banda nera e il codice del prodotto "GPL50" stampato in nero sopra la banda e il logo aziendale (♯) stampato in nero sotto la banda.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Tovanor Breezhaler è indicato come terapia broncodilatatrice di mantenimento per alleviare i sintomi in pazienti adulti con broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

La dose raccomandata è l'inalazione del contenuto di una capsula una volta al giorno, usando l'inalatore Tovanor Breezhaler.

Si raccomanda la somministrazione di Tovanor Breezhaler ogni giorno, alla stessa ora. Se è stata dimenticata una dose, la dose successiva deve essere presa il più presto possibile. I pazienti devono essere istruiti a non assumere più di una dose al giorno.

Popolazioni speciali

Anziani

Tovanor Breezhaler può essere usato alla dose raccomandata nei pazienti anziani (età uguale o superiore a 75 anni) (vedere paragrafo 4.8).

Danno renale

Alla dose raccomandata Tovanor Breezhaler può essere usato nei pazienti con danno renale da lieve a moderato. Nei pazienti con grave danno renale o malattia renale allo stadio terminale che richiede dialisi Tovanor Breezhaler deve essere usato solo se i benefici attesi superano i rischi potenziali poiché in questa popolazione l'esposizione sistemica al glicopirronio può essere aumentata (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

Compromissione epatica

Non sono stati condotti studi nei pazienti con compromissione epatica. Il glicopirronio è eliminato prevalentemente mediante escrezione renale e non si prevede pertanto una maggiore esposizione nei pazienti con compromissione epatica. Nei pazienti con compromissione epatica non è necessario alcun aggiustamento della dose.

Popolazione pediatrica

Non esiste alcuna indicazione per un uso specifico di Tovanor Breezhaler nella BPCO nella popolazione pediatrica (età inferiore a 18 anni).

Modo di somministrazione

Esclusivamente per uso inalatorio.

Le capsule devono essere somministrate utilizzando esclusivamente l'inalatore Tovanor Breezhaler (vedere paragrafo 6.6).

Le capsule devono essere rimosse dal blister solo immediatamente prima dell'uso.

Le capsule non devono essere ingerite.

I pazienti devono essere istruiti su come assumere correttamente il medicinale. Ai pazienti che non mostrano un miglioramento della respirazione deve essere chiesto se ingeriscono il medicinale invece di inalarlo.

Per le istruzioni sull'uso del medicinale prima della somministrazione, vedere paragrafo 6.6.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Non deve essere usato negli episodi acuti

Tovanor Breezhaler è una terapia di mantenimento a lungo termine, in monosomministrazione giornaliera e non è indicato nel trattamento iniziale degli episodi acuti di broncospasmo, cioè come terapia di soccorso.

Ipersensibilità

Dopo la somministrazione di Tovanor Breezhaler sono state segnalate reazioni di ipersensibilità immediata. Se si verificano segni che suggeriscono reazioni allergiche, in particolare angioedema (comprese difficoltà a respirare o deglutire, gonfiore della lingua, delle labbra e del viso), orticaria o eruzione cutanea, il trattamento deve essere sospeso immediatamente e deve essere istituita una terapia alternativa.

Broncospasmo paradossso

Negli studi clinici con Tovanor Breezhaler non è stato osservato broncospasmo paradossso. Il broncospasmo paradossso è stato tuttavia osservato con altre terapie inalatorie e può essere pericoloso per la vita. Se questo succede, il trattamento deve essere sospeso immediatamente e deve essere istituita una terapia alternativa.

Effetto anticolinergico

Tovanor Breezhaler deve essere usato con cautela nei pazienti con glaucoma ad angolo chiuso o con ritenzione urinaria.

I pazienti devono essere informati sui segni e i sintomi del glaucoma acuto ad angolo chiuso e devono essere informati di interrompere l'uso di Tovanor Breezhaler e rivolgersi immediatamente al medico se si manifesta uno qualsiasi di questi segni o sintomi.

Pazienti con grave danno renale

È stato osservato un moderato aumento medio dell'esposizione totale sistemica (AUC_{last}), fino a 1,4 volte, nei soggetti con danno renale lieve e moderato e un aumento fino a 2,2 volte nei soggetti con grave danno renale e con malattia renale allo stadio terminale. Nei pazienti con grave danno renale (velocità di filtrazione glomerulare calcolata inferiore a 30 ml/min/1,73 m²), compresi quelli con malattia renale allo stadio terminale che richiede dialisi, Tovanor Breezhaler deve essere utilizzato solo se il beneficio atteso supera il rischio potenziale (vedere paragrafo 5.2). Questi pazienti devono essere strettamente controllati per potenziali reazioni avverse.

Pazienti con storia di malattia cardiovascolare

Pazienti con cardiopatia ischemica instabile, insufficienza ventricolare sinistra, storia d'infarto miocardico, aritmia (eccetto la fibrillazione atriale cronica stabile), storia di sindrome del QT lungo o il cui QTc (metodo Fridericia) era prolungato (>450 ms per gli uomini o >470 ms per le donne) sono stati esclusi dagli studi clinici e pertanto l'esperienza in questi gruppi di pazienti è limitata. Tovanor Breezhaler deve essere usato con cautela in questi gruppi di pazienti.

Eccipienti

I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit totale di lattasi o da malassorbimento di glucosio-galattosio non devono assumere questo medicinale.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

La somministrazione contemporanea di Tovanor Breezhaler con altri medicinali anticolinergici non è stata studiata e non è pertanto raccomandata.

Sebbene non siano stati condotti studi formali di interazione con altri medicinali, Tovanor Breezhaler è stato usato in concomitanza con altri medicinali comunemente usati nel trattamento della BPCO senza evidenza clinica di interazioni. Tali medicinali includono i broncodilatatori simpaticomimetici, le metilxantine e gli steroidi orali e per inalazione.

In uno studio clinico in volontari sani, la cimetidina, un inibitore del trasporto di cationi organici che si ritiene possa contribuire all'escrezione renale del glicopirronio, ha aumentato del 22% l'esposizione totale (AUC) al glicopirronio e diminuito del 23% la clearance renale. In base alla grandezza di queste modifiche, non si prevede un'interazione clinicamente rilevante quando il glicopirronio è somministrato insieme a cimetidina o altri inibitori del trasporto dei cationi organici.

La somministrazione concomitante di glicopirronio e indacaterolo per inalazione orale, un beta₂-agonista adrenergico, in condizioni di stato stazionario per entrambi i principi attivi non ha influenzato la farmacocinetica di entrambi i medicinali.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Non vi sono dati relativi all'uso di Tovanor Breezhaler in donne in gravidanza. Gli studi sugli animali non indicano effetti dannosi diretti o indiretti di tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). Durante la gravidanza il glicopirronio deve essere usato solo se il beneficio atteso per la paziente giustifica il potenziale rischio per il feto.

Allattamento

Non è noto se il glicopirronio bromuro sia escreto nel latte materno. Tuttavia, il glicopirronio bromuro (compresi i suoi metaboliti) è stato escreto nel latte dei ratti femmina in allattamento (vedere paragrafo 5.3). L'uso del glicopirronio in donne che allattano al seno deve essere considerato solo se il beneficio atteso per la donna è superiore a ogni possibile rischio per il lattante (vedere paragrafo 5.3).

Fertilità

Studi sulla riproduzione e altri dati sugli animali non segnalano rischi per la fertilità sia maschile sia femminile (vedere paragrafo 5.3).

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

Il glicopirronio non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

La reazione avversa anticolinergica più comune è stata la secchezza della bocca (2,4%). Le segnalazioni di secchezza della bocca sono state per la maggior parte di lieve entità, nessuna severa, e si sospetta che siano correlate al medicinale.

Il profilo di sicurezza è ulteriormente caratterizzato da altri sintomi correlati agli effetti anticolinergici, compresi segni di ritenzione urinaria, che sono stati non comuni. Sono stati anche osservati effetti gastrointestinali, comprendenti gastroenterite e dispepsia. Le reazioni avverse in termini di tollerabilità locale comprendono irritazione della gola, nasofaringite, rinite e sinusite.

Tabella delle reazioni avverse

Le reazioni avverse riportate durante i primi sei mesi di due studi principali raggruppati di fase III della durata di 6 e 12 mesi sono elencati secondo la classificazione MedDRA per sistemi e organi (Tabella 1). All'interno di ciascuna classe di sistemi e organi, le reazioni avverse sono state classificate in base alla frequenza, con le reazioni più frequenti elencate per prime. All'interno di ciascun gruppo di frequenza, le reazioni avverse sono riportate in ordine di gravità decrescente. Inoltre, per ciascuna reazione avversa, la corrispondente categoria di frequenza si basa sulla 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).

Tabella 1 Reazioni avverse

Reazioni avverse	Frequenza
Infezioni ed infestazioni	
Nasofaringite ¹⁾	Comune
Rinite	Non comune
Cistite	Non comune
Disturbi del sistema immunitario	
Ipersensibilità	Non comune
Angioedema ²⁾	Non comune
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	
Iperglicemia	Non comune
Disturbi psichiatrici	
Insonnia	Comune
Patologie del sistema nervoso	
Cefalea ³⁾	Comune
Ipoestesia	Non comune
Patologie cardiache	
Fibrillazione atriale	Non comune
Palpitazioni	Non comune
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	
Congestione dei seni nasali	Non comune
Tosse produttiva	Non comune
Irritazione della gola	Non comune
Epistassi	Non comune
Disfonia ²⁾	Non comune
Broncospasmo paradossio ²⁾	Non nota
Patologie gastrointestinali	
Secchezza della bocca	Comune
Gastroenterite	Comune
Nausea ²⁾	Non comune
Vomito ^{1) 2)}	Non comune
Dispepsia	Non comune
Carie dentali	Non comune
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	
Eruzione cutanea	Non comune
Prurito ²⁾	Non comune
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	
Dolore muscoloscheletrico ^{1) 2)}	Comune
Dolore agli arti	Non comune
Dolore muscoloscheletrico toracico	Non comune

Patologie renali e urinarie	
Infezione del tratto urinario ³⁾	Comune
Disuria	Non comune
Ritenzione urinaria	Non comune
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	
Affaticamento	Non comune
Astenia	Non comune

1) Più frequente per il glicopirronio rispetto al placebo solo nella banca dati a 12 mesi

2) Nell'esperienza successiva all'immissione in commercio, sono state ricevute segnalazioni associate all'uso di Tovonor Breezhaler. Si tratta di segnalazioni spontanee, da una popolazione di dimensione incerta e pertanto non è sempre possibile stimare in modo attendibile la frequenza o stabilire un rapporto causale con l'esposizione al medicinale. La frequenza è stata quindi calcolata in base all'esperienza degli studi clinici.

3) Osservata più frequentemente per il glicopirronio rispetto al placebo solo negli anziani >75 anni

Descrizione di reazioni avverse selezionate

Nella banca dati raggruppata a 6 mesi la frequenza della secchezza della bocca è stata 2, 2% verso 1,1%, dell'insonnia 1,0% verso 0,8% e della gastroenterite 1,4% verso 0,9%, per Tovonor Breezhaler e placebo rispettivamente.

La secchezza della bocca è stata segnalata soprattutto durante le prime 4 settimane di trattamento, con una durata mediana di quattro settimane nella maggioranza dei pazienti. Tuttavia nel 40% dei casi i sintomi sono continuati per l'intero periodo di 6 mesi. Non sono stati segnalati nuovi casi di secchezza della bocca nei mesi 7-12.

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 riportato nell'[allegato V](#).

4.9 Sovradosaggio

Dosi elevate di glicopirronio possono provocare la comparsa di segni e sintomi anticolinergici per i quali può essere indicato un trattamento sintomatico.

L'intossicazione acuta a seguito di un'inavvertita ingestione orale delle capsule di Tovonor Breezhaler è improbabile, a causa della bassa biodisponibilità orale (5% circa).

I livelli plasmatici di picco e l'esposizione totale sistemica dopo somministrazione endovenosa di 150 microgrammi di glicopirronio bromuro (equivalente a 120 microgrammi di glicopirronio) nei volontari sani sono state 50 volte e 6 volte superiori dei livelli di picco e dell'esposizione totale allo stato stazionario raggiunti con la dose raccomandata di Tovonor Breezhaler (44 microgrammi una volta al giorno) e sono stati ben tollerati.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: farmaci per le sindromi ostruttive delle vie respiratorie, anticolinergici, codice ATC: R03BB06

Meccanismo d'azione

Il glicopirronio è un antagonista del recettore muscarinico (anticolinergico) a lunga durata d'azione, per il trattamento della BPCO in monosomministrazione giornaliera nella terapia broncodilatatrice di mantenimento. Le terminazioni nervose parasimpatiche sono il principale percorso neurale di broncocostrizione delle vie aeree e il tono colinergico è il componente essenziale reversibile dell'ostruzione del flusso aereo nella BPCO. Il glicopirronio agisce bloccando l'azione broncocostrittrice dell'acetilcolina sulle cellule muscolari lisce delle vie aeree, dilatando in questo modo le vie aeree.

Il glicopirronio bromuro è un antagonista ad alta affinità per il recettore muscarinico. Utilizzando studi di legame al radioligando è stata dimostrata una selettività 4 volte maggiore per i recettori umani M3 rispetto ai recettori umani M2. Il glicopirronio bromuro ha una rapida insorgenza d'azione, come dimostrato dai parametri cinetici di associazione/dissociazione e dalla rapida insorgenza di azione dopo inalazione negli studi clinici.

La lunga durata d'azione può essere parzialmente attribuita alle prolungate concentrazioni di sostanza attiva nei polmoni, come risulta dalla prolungata emivita di eliminazione del glicopirronio dopo inalazione con l'inalatore Tovonor Breezhaler a differenza dell'emivita dopo somministrazione endovenosa (vedere paragrafo 5.2).

Effetti farmacodinamici

Il programma di sviluppo clinico di fase III comprende due studi clinici di fase III: uno studio di 6 mesi controllato con placebo e uno studio di 12 mesi controllato con placebo e con farmaco attivo (18 microgrammi di tiotropio in aperto una volta al giorno), entrambi in pazienti con diagnosi clinica di BPCO da moderata a severa.

Effetti sulla funzionalità polmonare

Tovonor Breezhaler 44 microgrammi una volta al giorno hanno portato a un consistente statisticamente significativo miglioramento della funzionalità polmonare (volume espiratorio forzato in un secondo, FEV₁, capacità vitale forzata FVC, e capacità inspiratoria, CI) in numerosi studi clinici. Negli studi di fase III, gli effetti broncodilatatori si sono manifestati entro 5 minuti dopo la prima dose e sono stati mantenuti nell'intervallo di dose di 24 ore dalla prima somministrazione. Negli studi a 6 e 12 mesi non si è verificata alcuna attenuazione nel tempo dell'effetto broncodilatatore. La magnitudine dell'effetto dipende dal grado di reversibilità della limitazione del flusso aereo al basale (esaminata mediante la somministrazione di un broncodilatatore antagonista muscarinico a breve durata d'azione). I pazienti con il livello più basso di reversibilità al basale (<5%) hanno generalmente mostrato una risposta broncodilatatoria inferiore rispetto ai pazienti con un più alto livello di reversibilità al basale (≥5%). Dopo 12 settimane (obiettivo primario), rispetto al placebo Tovonor Breezhaler ha aumentato il *trough* FEV₁ di 72 ml nei pazienti con il livello di reversibilità al basale più basso (<5%) e di 113 ml nei pazienti con un livello di reversibilità più elevato (≥5%) (p<0,05 in entrambi i casi).

Nello studio a 6 mesi, Tovonor Breezhaler ha aumentato il FEV₁ dopo la prima dose con un miglioramento, rispetto al placebo, di 93 ml entro 5 minuti e di 144 ml entro 15 minuti dalla somministrazione della dose (p<0,001 in entrambi i casi). Nello studio a 12 mesi, i miglioramenti sono stati 87 ml dopo 5 minuti e 143 ml dopo 15 minuti (p<0,001 in entrambi i casi). Nello studio a 12 mesi, Tovonor Breezhaler ha determinato un miglioramento statisticamente significativo del FEV₁ rispetto a tiotropio nelle prime 4 ore dopo somministrazione della dose al giorno 1 e alla settimana 26, e a valori numericamente superiori di FEV₁ rispetto a tiotropio, nelle prime 4 ore dopo somministrazione della dose alla settimana 12 e alla settimana 52.

I valori di FEV₁ alla fine dell'intervallo tra le dosi (24 ore dopo la dose) sono risultati simili dopo la somministrazione della prima dose e dopo 1 anno di somministrazione. Alla settimana 12 (obiettivo primario), Tovonor Breezhaler ha aumentato il *trough* FEV₁ di 108 ml nello studio a 6 mesi e di 97 ml nello studio a 12 mesi rispetto a placebo (p<0,001 in entrambi i casi). Nello studio a 12 mesi, per tiotropio il miglioramento verso placebo è stato di 83 ml (p<0,001).

Esiti sintomatici

Tovonor Breezhaler somministrato alla dose di 44 microgrammi una volta al giorno riduce in modo statisticamente significativo la mancanza di respiro come valutata dall'indice di dispnea transitorio (*Transitional Dyspnoea Index*, TDI). In un'analisi raggruppata degli studi principali a 6 e 12 mesi, alla settimana 26 una percentuale superiore statisticamente significativa di pazienti che hanno ricevuto Tovonor Breezhaler ha risposto con un miglioramento di 1 punto o superiore nel punteggio del TDI rispetto al placebo (58,4% e 46,4% rispettivamente, p<0,001). Questi risultati sono simili a quelli osservati nei pazienti che hanno ricevuto tiotropio, il 53,4% dei quali ha risposto con un miglioramento di 1 punto o superiore (p=0,009 rispetto al placebo).

Tovonor Breezhaler somministrato una volta al giorno ha anche dimostrato un effetto statisticamente significativo sulla qualità della vita correlata allo stato di salute misurata attraverso il *St. George's Respiratory Questionnaire* (SGRQ). Un'analisi raggruppata degli studi principali a 6 e 12 mesi ha mostrato che alla settimana 26 una percentuale superiore statisticamente significativa di pazienti che hanno ricevuto Tovonor Breezhaler ha risposto al SGRQ con un miglioramento di 4 punti o superiore rispetto al placebo (57,8% e 47,6% rispettivamente, p<0,001). Nei pazienti che hanno ricevuto tiotropio, il 61,0% ha risposto al SGRQ con un miglioramento di 4 punti o superiore (p=0,004 rispetto al placebo).

Riduzione delle riacutizzazioni della BPCO

I dati di riacutizzazione della BPCO sono stati raccolti negli studi pivotal a 6 e 12 mesi. In entrambi gli studi, la percentuale di pazienti che hanno avuto una riacutizzazione moderata o severa (definita come tale da richiedere il trattamento con corticosteroidi sistemici e/o antibiotici o ospedalizzazione) è stata minore. Nello studio a 6 mesi, la percentuale di pazienti che hanno avuto una riacutizzazione moderata o severa è stata 17,5% per Tovonor Breezhaler e 24,2% per placebo (Hazard ratio: 0,69, p=0,023), e nello studio a 12 mesi essa è stata 32,8% per Tovonor Breezhaler e 40,2% per placebo (Hazard ratio: 0,66, p=0,001). In un'analisi raggruppata dei primi 6 mesi di trattamento negli studi a 6 e 12 mesi, rispetto al placebo Tovonor Breezhaler ha prolungato in modo statisticamente significativo il tempo per la comparsa della prima riacutizzazione moderata o severa e ha ridotto la frequenza delle riacutizzazioni di BPCO moderate o severe (0,53 riacutizzazioni/anno verso 0,77 riacutizzazioni/anno, p<0,001). L'analisi raggruppata ha anche mostrato che una minore percentuale di pazienti trattati con Tovonor Breezhaler, rispetto a quelli trattati con placebo, hanno avuto una riacutizzazione tale da richiedere ospedalizzazione (1,7% verso 4,42%, p=0,003).

Altri effetti

Tovonor Breezhaler somministrato una volta al giorno ha ridotto in modo statisticamente significativo l'uso di medicinali di soccorso (salbutamolo) di 0,46 spruzzi al giorno (p=0,005) in 26 settimane e di 0,37 spruzzi al giorno (p=0,039) in 52 settimane, rispetto a placebo negli studi a 6 e 12 mesi, rispettivamente.

In uno studio a 3 settimane dove è stata esaminata la tolleranza all'esercizio mediante cicloergometro (prova da sforzo) con un carico di lavoro submassimale (80%), Tovonor Breezhaler, somministrato al mattino, ha ridotto l'iperinflazione dinamica e migliorato la durata dell'esercizio, mantenendole dalla prima somministrazione in poi. Al primo giorno di trattamento la capacità respiratoria sotto sforzo è migliorata di 230 ml e il tempo di resistenza all'esercizio è migliorato di 43 secondi (un aumento del 10%) rispetto al placebo. Dopo tre settimane di trattamento con Tovonor Breezhaler il miglioramento della capacità inspiratoria è stato simile a quello del primo giorno (200 ml), mentre il tempo di resistenza all'esercizio è aumentato di 89 secondi (un aumento del 21%) rispetto al placebo. Tovonor Breezhaler ha dimostrato di diminuire la dispnea e il fastidio agli arti inferiori durante l'esercizio, misurati utilizzando la scala di Borg. Tovonor Breezhaler ha anche ridotto la dispnea a riposo, misurata attraverso l'indice di dispnea transitorio.

Effetti farmacodinamici secondari

Nei pazienti con BPCO non è stata osservata alcuna modifica nel ritmo cardiaco medio o nell'intervallo QTc con Tovonor Breezhaler fino a dosi di 176 microgrammi. In un accurato studio sul QT in 73 volontari sani, l'inalazione di una singola dose di 352 microgrammi di glicopirronio (8 volte la dose terapeutica) non ha prolungato l'intervallo QTc e ha leggermente ridotto il battito cardiaco (effetto massimo -5,9 bpm; effetto medio nelle 24 ore -2,8 bpm) se confrontato al placebo. L'effetto sul ritmo cardiaco e l'intervallo QTc di 150 microgrammi di glicopirronio bromuro (equivalente a 120 microgrammi di glicopirronio) somministrato per via endovenosa è stato studiato in individui giovani sani. Sono state raggiunte esposizioni di picco (C_{max}) di circa 50 volte superiori a quelle raggiunte allo stato stazionario dopo l'inalazione di 44 microgrammi di glicopirronio e non si sono verificate tachicardia o prolungamento del QTc. Si è osservata una lieve riduzione del battito cardiaco (differenza media nelle 24 ore -2 bpm rispetto al placebo), che è un effetto noto della bassa esposizione ai medicinali anticolinergici negli individui giovani sani.

Popolazione pediatrica

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

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

Dopo inalazione orale utilizzando l'inalatore Tovonor Breezhaler, il glicopirronio è stato rapidamente assorbito e ha raggiunto livelli di picco nel plasma 5 minuti dopo la somministrazione della dose.

La biodisponibilità assoluta del glicopirronio inalato con Tovonor Breezhaler è stata calcolata pari a circa il 45% della dose erogata. Dopo l'inalazione, circa il 90% dell'esposizione sistemica è dovuta all'assorbimento polmonare e il 10% è dovuto all'assorbimento gastrointestinale.

Nei pazienti con BPCO, lo stato stazionario farmacocinetico del glicopirronio è stato raggiunto entro una settimana dall'inizio del trattamento. Il picco medio allo stato stazionario e le concentrazioni plasmatiche di valle di glicopirronio per un regime di somministrazione di 44 microgrammi una volta al giorno sono stati rispettivamente 166 picogrammi/ml e 8 picogrammi/ml. L'esposizione al glicopirronio allo stato stazionario (AUC nell'intervallo di 24 ore tra le dosi) è stata da 1,4 a 1,7 volte superiore a quella successiva alla prima dose.

Distribuzione

Dopo somministrazione endovenosa, il volume di distribuzione del glicopirronio allo stato stazionario è stato di 83 litri e il volume di distribuzione nella fase terminale di 376 litri. Dopo inalazione, il volume apparente di distribuzione nella fase terminale è stato di quasi 20 volte superiore e riflette la più lenta eliminazione dopo inalazione. Il legame *in vitro* alle proteine plasmatiche del glicopirronio è stato dal 38% al 41% a concentrazioni da 1 a 10 nanogrammi/ml.

Biotrasformazione

Studi *in vitro* sul metabolismo hanno mostrato per il glicopirronio bromuro un percorso metabolico coerente tra gli animali e l'uomo. Sono state osservate l'idrossilazione, con formazione di diversi metaboliti mono- e bi-idrossilati e l'idrolisi diretta, che conduce alla formazione di un derivato dell'acido carbossilico (M9). *In vivo*, M9 si forma dalla frazione ingerita della dose di glicopirronio bromuro inalata. Dopo ripetute inalazioni, sono stati ritrovati nell'urina umana coniugati glucuronidi e/o solfati del glicopirronio pari a circa il 3% della dose.

Alla biotrasformazione ossidativa del glicopirronio contribuiscono molteplici isoenzimi CYP. È poco probabile che l'inibizione o l'induzione del metabolismo del glicopirronio modifichino in modo consistente l'esposizione sistemica alla sostanza attiva.

Studi *in vitro* sull'inibizione hanno dimostrato che il glicopirronio bromuro non è in grado di inibire il CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 o il CYP3A4/5, i trasportatori di efflusso MDR1, MRP2 o MXR, e i trasportatori di uptake OCT1 o OCT2. Studi d'induzione enzimatica *in vitro* non hanno evidenziato un'induzione clinicamente rilevante del glicopirronio bromuro per gli isoenzimi del citocromo P450, o per l'UGT1A1 e i trasportatori MDR1 e MRP2.

Eliminazione

Dopo somministrazione endovenosa di glicopirronio [³H]-marcato nell'uomo, l'eliminazione media urinaria di radioattività nelle 48 ore è risultata circa l'85% della dose. Un ulteriore 5% della dose è stato trovato nella bile.

L'eliminazione renale del farmaco originale è pari a circa il 60-70% della clearance totale del glicopirronio disponibile sistemicamente, mentre i processi di clearance non renale ammontano a circa il 30-40%. La clearance biliare contribuisce alla clearance non renale, ma la maggior parte della clearance non-renale si pensa sia dovuta al metabolismo.

In seguito a inalazione, la clearance renale media del glicopirronio è stata nell'ordine di 17,4 e 24,4 litri/ora. L'eliminazione tubulare attiva contribuisce all'eliminazione renale del glicopirronio. Fino al 23% della dose erogata è stata ritrovata nelle urine come farmaco originale.

Le concentrazioni di glicopirronio nel plasma diminuiscono in modo multifasico. L'emivita di eliminazione terminale media è stata molto più lunga dopo inalazione (da 33 a 57 ore) rispetto alla somministrazione endovenosa (6,2 ore) e orale (2,8 ore). Il modello di eliminazione suggerisce un assorbimento polmonare prolungato e/o il trasferimento del glicopirronio nella circolazione sistemica oltre 24 ore dopo l'inalazione.

Linearità/Non linearità

Nei pazienti con BPCO sia l'esposizione sistemica che l'eliminazione urinaria totale del glicopirronio allo stato stazionario farmacocinetico sono aumentate quasi proporzionalmente nell'intervallo di dose compreso tra 44 e 176 microgrammi.

Popolazioni speciali

Un'analisi farmacocinetica di popolazione dei dati nei pazienti con BPCO ha identificato il peso corporeo e l'età come fattori che contribuiscono alla variabilità di esposizione sistemica tra i pazienti. Tovanor Breezhaler 44 microgrammi una volta al giorno può essere usato con sicurezza in tutti i gruppi di età e peso corporeo.

Il sesso, l'abitudine al fumo e il FEV₁ al basale non hanno effetto apparente sull'esposizione sistemica.

Dopo l'inalazione di glicopirronio bromuro sono state rilevate due importanti differenze nell'esposizione totale sistemica (AUC) tra soggetti giapponesi e caucasici. Per altri gruppi etnici o razze sono disponibili dati farmacocinetici insufficienti.

Pazienti con compromissione epatica

Non sono stati condotti studi clinici in pazienti con compromissione epatica. Il glicopirronio viene eliminato dalla circolazione sistemica prevalentemente mediante eliminazione renale. Non si ritiene che la compromissione del metabolismo epatico del glicopirronio possa comportare un aumento rilevante dell'esposizione sistemica.

Pazienti con danno renale

Il danno renale ha conseguenze sull'esposizione sistemica al glicopirronio bromuro. È stato osservato un moderato aumento medio dell'esposizione sistemica totale (AUC_{last}) fino a 1,4 volte nei soggetti con danno renale lieve e moderato e un aumento fino a 2,2 volte nei soggetti con grave danno renale e malattia renale allo stadio terminale. Nei pazienti con BPCO e danno renale lieve e moderato (velocità di filtrazione glomerulare stimata, $eGFR \geq 30$ ml/min/1,73 m²) Tovanor Breezhaler può essere usato alla dose raccomandata. Nei pazienti con grave danno renale ($eGFR < 30$ ml/min/1,73 m²), compresi quelli con malattia renale allo stadio terminale che richiede dialisi, Tovanor Breezhaler deve essere utilizzato solo se il beneficio atteso supera il potenziale rischio (vedere paragrafo 4.4).

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati preclinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di sicurezza farmacologica, tossicità a dosi ripetute, genotossicità, potenziale carcinogeno, tossicità della riproduzione e dello sviluppo.

Gli effetti attribuibili alle proprietà di antagonista del recettore muscarinico comprendono un aumento da lieve a moderato del ritmo cardiaco nei cani, opacità lenticolari nei ratti e modifiche reversibili associate a ridotta secrezione ghiandolare nei ratti e nei cani. Nei ratti sono state osservate una lieve irritazione o modifiche di adattamento nel tratto respiratorio. Tutti questi effetti si sono verificati a esposizioni che eccedevano sufficientemente quelle anticipate nell'uomo.

Dopo somministrazione per inalazione, il glicopirronio non è risultato teratogeno nei ratti o nei conigli. La fertilità e lo sviluppo pre- e post-natale nei ratti non sono stati influenzati. Il glicopirronio bromuro e i suoi metaboliti non attraversano in modo significativo la barriera placentare di topi, conigli e cani gravidi. Il glicopirronio bromuro (compresi i suoi metaboliti) è stato escreto nel latte dei ratti femmina in allattamento e ha raggiunto concentrazioni fino a 10 volte superiori nel latte rispetto al sangue della madre.

Gli studi di genotossicità non hanno rivelato alcun potenziale mutageno o clastogenico per il glicopirronio bromuro. Studi di carcinogenicità condotti in topi transgenici utilizzando la somministrazione orale e nei ratti utilizzando la somministrazione per inalazione non hanno mostrato evidenza di carcinogenicità a esposizioni sistemiche (AUC) nei topi circa 53 volte superiori e nei ratti circa 75 volte superiori alla dose massima di 44 microgrammi una volta al giorno raccomandata nell'uomo.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Contenuto della capsula

Lattosio monoidrato

Magnesio stearato

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

2 anni

Ciascun inalatore deve essere eliminato dopo l'utilizzo di tutte le capsule.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non conservare a temperatura superiore a 25°C.

Le capsule devono essere sempre conservate nel blister originale, per proteggerle dall'umidità. Le capsule devono essere rimosse dal blister solo immediatamente prima dell'uso.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Tovanor Breezhaler è un inalatore per dosi singole. Il corpo e il cappuccio dell'inalatore sono costituiti da acrilnitrile-butadiene-stirene, i pulsanti sono costituiti da metil metacrilato-acrilnitrile-butadiene-stirene. Gli aghi e gli ugelli sono di acciaio inossidabile. Ciascun blister contiene 6 o 10 capsule rigide.

Blister perforato per dosi unitarie di PA/Alu/PVC – Alu.

Confezioni contenenti 6x1, 10x1, 12x1 o 30x1 capsule rigide e un inalatore.

Confezione multipla contenente 90 (3 astucci da 30x1) capsule rigide e 3 inalatori.

Confezione multipla contenente 96 (4 astucci da 24x1) capsule rigide e 4 inalatori.

Confezione multipla contenente 150 (15 astucci da 10 x1) capsule rigide e 15 inalatori.

Confezione multipla contenente 150 (25 astucci da 6 x1) capsule rigide e 25 inalatori.

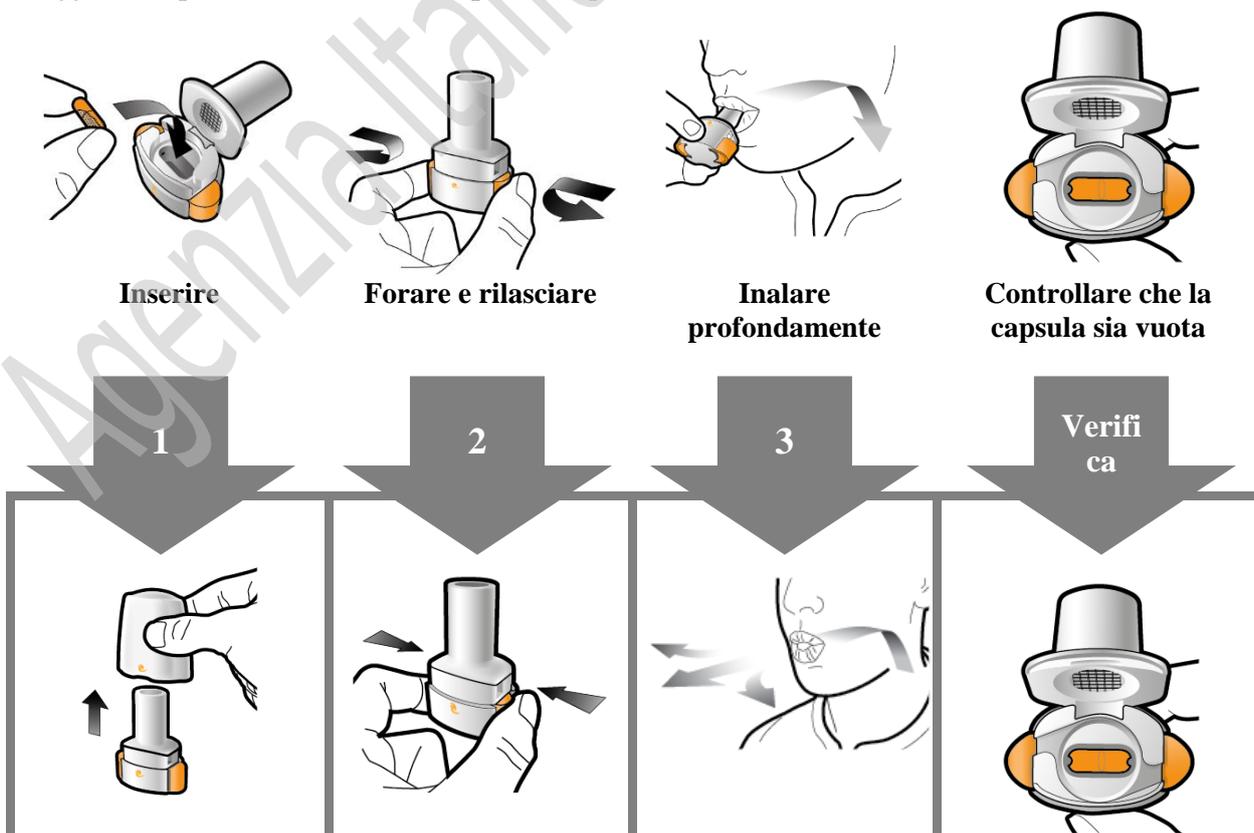
È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Deve essere utilizzato l'inalatore fornito con ogni nuova prescrizione. Ciascun inalatore deve essere eliminato dopo l'utilizzo di tutte le capsule.

Istruzioni per la manipolazione e l'uso

Leggere completamente le **istruzioni per l'uso** prima di utilizzare Tovanor Breezhaler.



Fase 1a:
Togliere il cappuccio



Fase 1b:
Aprire l'inalatore



Fase 1c:
Estrarre la capsula
Separare uno degli alveoli dal resto del blister.
Togliere la pellicola protettiva dall'alveolo ed estrarre la capsula.
Non spingere la capsula attraverso la pellicola.
Non ingerire la capsula

Fase 2a:
Forare la capsula una sola volta
Tenere l'inalatore in posizione verticale.
Forare la capsula premendo con decisione entrambi i pulsanti laterali contemporaneamente.
Quando la capsula viene forata, si deve sentire un rumore.
Forare la capsula una sola volta.



Fase 2b:
Rilasciare i pulsanti laterali

Fase 3a:
Espirare completamente
Non soffiare nel boccaglio.



Fase 3b:
Inalare profondamente il medicinale

Tenere l'inalatore come mostrato nella figura.
Portare il boccaglio alla bocca e chiudere fermamente le labbra attorno al boccaglio.
Non premere i pulsanti laterali.
Inspirare il più rapidamente e profondamente possibile.
Durante l'inalazione si sentirà un ronzio.
Quando si inala si può percepire il sapore del medicinale.



Fase 3c:
Trattenere il respiro
Trattenere il respiro fino a 5 secondi

Verificare che la capsula sia vuota

Aprire l'inalatore per vedere se è rimasta polvere nella capsula.

Se è rimasta polvere nella capsula:

- chiudere l'inalatore;
- ripetere le fasi da 3a a 3c.



Estrarre la capsula vuota
Gettare la capsula vuota nei rifiuti domestici.

Chiudere l'inalatore e rimettere il cappuccio..



Fase 1d:
Inserire la capsula
Non inserire mai la capsula direttamente nel boccaglio.



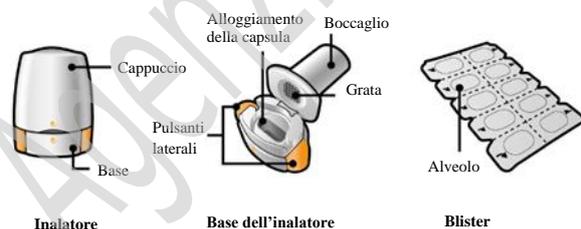
Fase 1e:
Chiudere l'inalatore

Informazioni importanti

- Le capsule di Tovonor Breezhaler devono essere sempre conservate nel blister ed essere estratte solo immediatamente prima dell'uso.
- Non spingere la capsula attraverso la pellicola per rimuoverla dal blister.
- Non ingerire la capsula.
- Non usare le capsule di Tovonor Breezhaler con nessun altro inalatore.
- Non usare l'inalatore Tovonor Breezhaler per prendere capsule di qualsiasi altro medicinale.
- Non mettere mai la capsula in bocca o nel boccaglio dell'inalatore.
- Non premere i pulsanti laterali più di una volta.
- Non soffiare nel boccaglio.
- Non premere i pulsanti laterali mentre si inala attraverso il boccaglio.
- Non maneggiare le capsule con le mani bagnate.
- Non lavare mai l'inalatore con acqua.

La confezione di Tovonor Breezhaler contiene:

- Un inalatore Tovonor Breezhaler
- Uno o più blister, ciascuno contenente 6 o 10 capsule di Tovonor Breezhaler da usare con l'inalatore



Domande frequenti

Perchè l'inalatore non ha fatto rumore quando ho inalato?

Come pulire l'inalatore

Strofinare l'esterno e l'interno del boccaglio con un panno pulito, asciutto e senza pelucchi, per rimuovere qualsiasi residuo di polvere. Mantenere asciutto l'inalatore. Non lavare mai l'inalatore con acqua

	<p>La capsula può incastrarsi nell'alloggiamento. Se questo succede, smuovere delicatamente la capsula picchiettando la base dell'inalatore. Inalare nuovamente il medicinale ripetendo le fasi da 3a a 3c.</p> <p>Cosa devo fare se è rimasta polvere nella capsula? Non ha preso una dose sufficiente di medicinale. Chiuda l'inalatore e ripeta le fasi da 3a a 3c.</p> <p>Dopo l'inalazione ho tossito – cosa significa? Può succedere. Fintantoché la capsula è vuota, ha preso una dose sufficiente di medicinale.</p> <p>Ho sentito piccoli pezzi di capsula sulla lingua – cosa significa? Può succedere. Non è dannoso. Le possibilità che la capsula si frantumi in piccoli pezzi aumentano se la capsula viene forata più di una volta.</p>	<p>Smaltimento dell'inalatore dopo l'uso Dopo avere utilizzato tutte le capsule, l'inalatore deve essere eliminato. Chieda al farmacista come eliminare i medicinali e gli inalatori che non utilizza più.</p>
--	---	---

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Irlanda

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

EU/1/12/790/001-008

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 28 settembre 2012

Data del rinnovo più recente: 26 luglio 2017

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu>

Agenzia Italiana del Farmaco

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

A. PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

Novartis Farmacéutica SA
Gran Via de les Corts Catalanes, 764
08013 Barcelona
Spagna

Novartis Pharma GmbH
Roonstraße 25
D-90429 Norimberga
Germania

Il foglio illustrativo del medicinale deve riportare il nome e l'indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti in questione.

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

- **Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 quater, paragrafo 7, della Direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

- **Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'agenzia europea dei medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).