



## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

TIOTROPIO DOC 18 microgrammi, polvere per inalazione, capsula rigida

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni capsula contiene 18 microgrammi di tiotropio (come tiotropio bromuro).  
La dose rilasciata (dose che viene rilasciata dal boccaglio dell'inalatore) è di 10 microgrammi di tiotropio.

#### Eccipiente con effetto noto:

Ogni capsula contiene 5,2 milligrammi di lattosio.  
Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere per inalazione, capsula rigida.  
Capsule rigide di misura 3, incolori e trasparenti con 'T10' stampato sulla capsula.

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1 Indicazioni terapeutiche

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

#### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

##### Posologia

La dose raccomandata è l'inalazione del contenuto di una capsula una volta al giorno, allo stesso orario effettuata usando l'inalatore a polvere secca.  
La dose raccomandata non deve essere superata.

##### Popolazioni speciali

##### *Pazienti anziani*

I pazienti anziani possono utilizzare tiotropio bromuro alla dose raccomandata.

##### *Compromissione renale*

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

##### *Compromissione epatica*

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

##### *Popolazione pediatrica*

##### *BPCO*

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

##### *Fibrosi cistica*

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

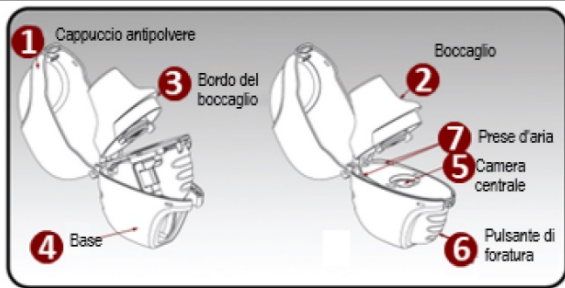
##### Modo di somministrazione

Questo medicinale è indicato esclusivamente per uso inalatorio.  
Le capsule di tiotropio non devono essere ingerite.

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

L'inalatore a polvere secca è concepito appositamente per TIOTROPIO DOC; i pazienti non devono usarlo per assumere altri farmaci.

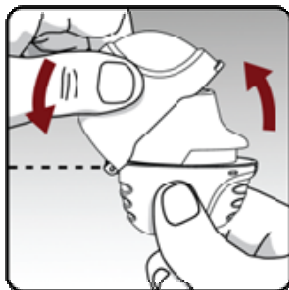
Istruzioni per l'uso



L'inalatore a polvere secca include:  
 1 Cappuccio di chiusura antipolvere  
 2 Boccaglio  
 3 Bordo del boccaglio  
 4 Base  
 5 Camera centrale  
 6 Pulsante di foratura  
 7 Prese d'aria

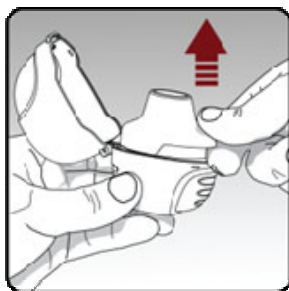
**L'assunzione della completa dose giornaliera di medicinale richiede 4 passaggi**

**1. Apertura dell'inalatore a polvere secca:**



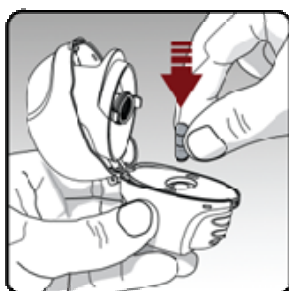
Dopo aver rimosso l'inalatore a polvere secca dalla busta:

- Sollevare il cappuccio antipolvere (coperchio) dal bordo anteriore.
- Esporre il boccaglio sollevando completamente il cappuccio di chiusura antipolvere verso l'alto.



- Aprire il boccaglio tirando il bordo del boccaglio verso l'alto e sollevandolo dalla base in modo che la camera centrale sia visibile

**2. Inserimento della capsula nell'inalatore a polvere secca:**



Estrarre una capsula dal blister (solo immediatamente prima dell'uso). Inserire la capsula nella camera centrale dell'inalatore a polvere secca.



Chiudere saldamente il boccaglio sulla base grigia finché non si sente un clic. Il tappo antipolvere (coperchio) deve essere lasciato aperto.

### 3. Foratura della capsula:

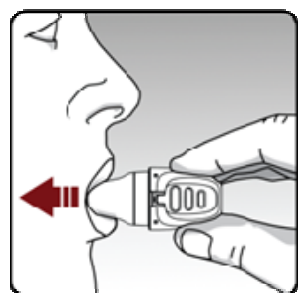


- Tenere l'inalatore con il boccaglio rivolto verso l'alto.
- Premere il pulsante di foratura a fondo una volta sola fino a quando non si ferma, quindi rilasciare. Questo crea dei fori e consente il rilascio del farmaco durante l'inspirazione.
- Non premere il pulsante di perforazione più di una volta.
- Non scuotere l'inalatore.

### 4. Assunzione della dose giornaliera completa (2 inalazioni dalla stessa capsula):



Espirare completamente in 1 fiato, svuotando i polmoni di tutta l'aria.  
Importante: non respirare nell'inalatore di polvere secca.



Assumere il medicinale con il respiro successivo:

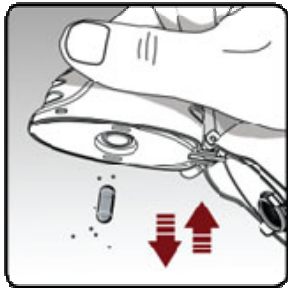
- Tenere la testa in posizione eretta mentre si guarda dritto davanti a sé.
- Portare l'inalatore di polvere secca alla bocca in posizione orizzontale. Le prese d'aria non devono essere bloccate.
- Chiudere le labbra ben strette intorno al boccaglio.
- Inspirare lentamente e profondamente fino a riempire i polmoni. Si deve udire o sentire vibrare la capsula dentro la camera centrale. (tintinnare).
- Trattenerne il respiro per alcuni secondi e intanto estrarre dalla bocca l'inalatore a polvere secca.
- Riprendere a respirare normalmente.

Ripetere una seconda volta l'intero step 4 per svuotare completamente la capsula.

**Importante:** non premere il pulsante di foratura di nuovo.

Nota bene: inspirare 2 volte dalla stessa capsula, per assumere la dose completa di medicinale ogni giorno. Espirare completamente ogni volta prima di inspirare dall'inalatore a polvere secca.

## Cura e conservazione dell'inalatore di polvere secca:



Dopo aver assunto la dose giornaliera, aprire il boccaglio e rovesciare la capsula utilizzata e gettarla.

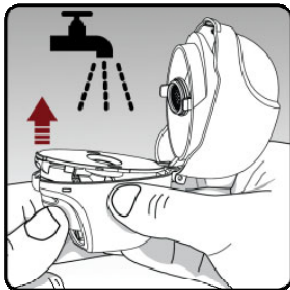
- Eventuali residui di capsula o accumuli di polvere devono essere rimossi capovolgendo l'inalatore a polvere secca e picchiettandolo delicatamente ma con decisione. Il boccaglio e il cappuccio antipolvere devono poi essere chiusi per la conservazione.

L'inalatore a polvere secca deve essere conservato a temperatura ambiente (non più di 30 ° C).

Pulire l'inalatore a polvere secca mensilmente.

Occorrono 24 ore per asciugare all'aria dell'inalatore a polvere secca dopo che è stato pulito.

- Non utilizzare agenti o detersivi per la pulizia.
- Non mettere l'inalatore a polvere secca in lavastoviglie per la pulizia.

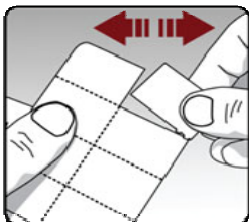


### Fasi di pulizia


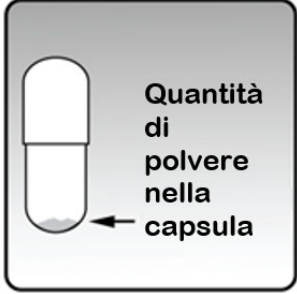
- Aprire il cappuccio antipolvere e il boccaglio.
- Aprire la base spingendo il pulsante di perforazione verso l'alto.
- Eliminare eventuali residui di capsula e accumuli di polvere nella camera centrale picchiettando.
- Risciacquare l'inalatore con acqua calda e premere il pulsante alcune volte tenendo la camera centrale e l'ago perforante sotto l'acqua corrente. È necessario controllare che eventuali accumuli di polvere o pezzi di capsula vengano rimossi.
- Sgocciolare l'inalatore rovesciando l'acqua in eccesso su un tovagliolo di carta e poi asciugarlo all'aria, lasciando completamente aperti il cappuccio antipolvere, il boccaglio e la base in modo che si asciughi completamente.
- Non utilizzare un asciugacapelli per asciugare l'inalatore a polvere secca. L'inalatore a polvere secca non deve essere utilizzato quando è bagnato.

Se necessario, la parte esterna del boccaglio può essere pulita con un panno umido.

## Utilizzo del blister



Staccare ogni giorno un solo blister dagli altri blister strappando lungo la linea perforata.

	<p>La capsula deve essere estratta dal blister:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Non tagliare la pellicola. Non utilizzare strumenti appuntiti per estrarre la capsula dal blister.</li> <li>• Il paziente deve piegare l'angolo del blister con la freccia e separare i fogli di alluminio.</li> <li>• Sollevare la pellicola stampata finché non si vede l'intera capsula (solo immediatamente prima dell'uso).</li> <li>• Se più di una capsula del blister fosse accidentalmente esposta all'aria, la capsula in più non dovrà essere utilizzata e deve essere gettata via.</li> </ul>
	<p>Ogni capsula contiene solo una piccola quantità di polvere. Questa quantità rappresenta una dose intera.</p>

### 4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo, all'atropina o ai suoi derivati, per esempio ipratropio o ossitropio, alle proteine del latte o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

### 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Essendo tiotropio 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 insorgere reazioni immediate di ipersensibilità dopo la somministrazione di tiotropio polvere per inalazione.

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

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

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

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

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

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

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

TIOTROPIO DOC contiene lattosio.

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

L'eccipiente lattosio può contenere piccole quantità di proteine del latte che possono causare reazioni allergiche.

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

Benché non siano stati effettuati studi formali di interazione farmacologica, tiotropio 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-agonista a lunga durata di azione (LABA) o corticosteroidi inalatori (ICS) alteri l'esposizione a tiotropio.

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

#### 4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

##### Gravidanza

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

##### Allattamento

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

##### Fertilità

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

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

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

#### 4.8 Effetti indesiderati

##### Riassunto del profilo di sicurezza

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

##### Tabella riassuntiva delle reazioni avverse

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

La frequenza è definita sulla base della seguente convenzione:

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

<b>Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA</b>	<b>Frequenza</b>
<u>Disturbi del metabolismo e della nutrizione</u> Disidratazione	Non nota
<u>Patologie del sistema nervoso</u> Vertigine Cefalea Alterazione del gusto Insonnia	Non comune Non comune Non comune Raro
<u>Patologie dell'occhio</u> Visione offuscata Glaucoma Aumento della pressione intraoculare	Non comune Raro Raro
<u>Patologie cardiache</u> Fibrillazione atriale Tachicardia sopraventricolare	Non comune Raro

Tachicardia Palpitazioni	Raro Raro
<u>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche</u> Faringite Disfonia Tosse Broncospasmo Epistassi Laringite Sinusite	Non comune Non comune Non comune Raro Raro Raro Raro
<u>Patologie gastrointestinali</u> Secchezza della bocca Malattia da reflusso gastroesofageo Stipsi Candidosi orofaringea ostruzione intestinale, incluso ileo paralitico Gengivite Glossite Disfagia Stomatite Nausea Carie dentaria	Comune Non comune Non comune Non comune Raro Raro Raro Raro Raro Raro Non nota
<u>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo, disturbi del sistema immunitario</u> Eruzione cutanea Orticaria Prurito Ipersensibilità (comprese le reazioni immediate) Angioedema Reazione anafilattica Infezione della pelle, ulcerazione della pelle Pelle secca	Non comune Raro Raro Raro Raro Non nota Non nota Non nota
<u>Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo</u> Tumefazione articolare	Non nota
<u>Patologie renali e urinarie</u> Disuria Ritenzione urinaria Infezione del tratto urinario	Non comune Non comune Raro

#### Descrizione delle reazioni avverse selezionate

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

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

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

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

#### Segnalazione delle reazioni avverse sospette

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

### **4.9 Sovradosaggio**

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

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

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

## 5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

### 5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: sistema respiratorio; altri farmaci per le sindromi ostruttive delle vie respiratorie per aerosol, anticolinergici  
Codice ATC: R03B B04

#### Meccanismo d'azione

Tiotropio è un antagonista dei recettori muscarinici a lunga durata d'azione, nella pratica clinica spesso definito come anticolinergico. Attraverso il legame con i recettori muscarinici della muscolatura liscia bronchiale, tiotropio 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 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 è (bronco-) selettivo se somministrato per via inalatoria dimostrando un intervallo terapeutico accettabile prima dell'insorgenza di effetti sistemici anticolinergici.

#### Effetti farmacodinamici

La broncodilatazione è principalmente un effetto locale (sulle vie aeree), e non un effetto sistemico. La dissociazione dai recettori 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 alla dose di 18 mcg e 54 mcg (cioè tre volte la dose terapeutica) somministrato per 12 giorni non ha prolungato in modo significativo gli intervalli QT dell'EKG.

#### Efficacia e sicurezza clinica

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

#### Funzione polmonare

Tiotropio, 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 ha significativamente migliorato il picco di flusso espiratorio (PEF) mattutino e serale misurato dalle registrazioni giornaliere dei pazienti. Gli effetti broncodilatatori di tiotropio 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 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 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 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 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 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**

Endpoint	Tiotropio 18 microgrammi polvere per inalazione N = 3707	Salmeterol 50 microgram pMDI N = 3669	HFA	Rapporto (95% CI)	p-value
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 ≥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) ≥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.

Rispetto a salmeterolo, tiotropio 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 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), il miglioramento del FEV<sub>1</sub> dovuto alla somministrazione di tiotropio, rispetto al placebo, rimaneva costante per i 4 anni. Una maggiore percentuale di pazienti nel gruppo trattato con tiotropio rispetto al gruppo trattato con placebo (63,8% vs. 55,4%, p<0,001) ha completato ≥ 45 mesi di trattamento. Il tasso annualizzato di declino del FEV<sub>1</sub>, confrontato con il placebo, era simile per tiotropio 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 polvere per inalazione e tiotropio soluzione per inalazione (5.694 pazienti trattati con tiotropio polvere per inalazione; 5.711 pazienti trattati con tiotropio soluzione per inalazione). 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 polvere per inalazione e tiotropio soluzione per inalazione (rapporto di rischio (tiotropio polvere per inalazione/tiotropio soluzione per inalazione) 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 polvere per inalazione e di 756 giorni per tiotropio soluzione per inalazione.

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

Nello studio post-marketing, che confrontava tiotropio soluzione per inalazione con tiotropio polvere per inalazione e la mortalità per tutte le cause, incluso il follow up dello stato vitale era simile durante lo studio con tiotropio polvere per inalazione e tiotropio soluzione per inalazione (hazard ratio (tiotropio polvere per inalazione/tiotropio soluzione per inalazione) 1,04 con 95% IC da 0,91 a 1,19).

#### Popolazione pediatrica

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

## **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

### Introduzione generale

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

### Caratteristiche generali del principio attivo dopo somministrazione del prodotto medicinale

#### *Assorbimento:*

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

#### *Distribuzione:*

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

#### *Biotrasformazione:*

L'entità della biotrasformazione è scarsa. Ciò si evince dall'escrezione urinaria del 74% del medicinale immodificato dopo somministrazione endovenosa in volontari sani giovani. L'estere di tiotropio bromuro è scisso per via non enzimatica nell'alcool (N-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 CYP 2D6 (e 3A4), chinidina, ketoconazolo e gestodene. Così il citocromo CYP 2D6 e 3A4 sono coinvolti nella via metabolica che è responsabile dell'eliminazione di una parte più piccola della dose. Tiotropio anche a concentrazioni superiori a quelle terapeutiche non inibisce il CYP 1A1, 1A2, 2B6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 o 3A nei microsomi epatici umani.

#### *Eliminazione:*

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

#### *Linearità/non linearità:*

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

### Popolazioni speciali

*Pazienti anziani:* come previsto per tutti i medicinali escreti principalmente per via renale, l'avanzare dell'età è stato associato ad una diminuzione della clearance renale di tiotropio (da 365 ml/min nei pazienti affetti da BPCO di età < 65

anni fino a 271 ml/min in pazienti affetti da BPCO di età  $\geq 65$  anni). Ciò non ha determinato un corrispondente aumento nell'AUC<sub>0-6,ss</sub> o dei valori della C<sub>max,ss</sub>.

*Pazienti con compromissione renale:* Dopo somministrazione singola giornaliera per via inalatoria di tiotropio allo stato stazionario in pazienti con BPCO, compromissione renale lieve (CL<sub>CR</sub> 50-80 ml/min) ha determinato una AUC<sub>0-6,ss</sub> lievemente maggiore (tra 1,8 e 30% maggiore) e valori simili della C<sub>max,ss</sub> rispetto ai pazienti con funzione renale normale (CL<sub>CR</sub> > 80 ml/min).

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

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

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

#### Relazioni tra farmacocinetica e farmacodinamica

Non esiste una correlazione diretta tra farmacocinetica e farmacodinamica.

*Popolazione pediatrica:* vedere paragrafo 4.2

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

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

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

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

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

#### Contenuto della capsula

Lattosio monoidrato

#### Involucro della capsula

Ipromellosa

#### Inchiostro sulla capsula

Gommalacca

Ossido di ferro (E172)

Glicole propilenico

Soluzione di ammoniaca forte

Iodossido di potassio

### **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

### **6.3 Validità**

2 anni

#### Dopo prima apertura del blister

Utilizzare la capsula subito dopo aver aperto il blister.

#### Inalatore

Gettare l'inalatore dopo 6 mesi dal primo utilizzo.

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

Non conservare a temperatura superiore a 30°C.

Per le condizioni di conservazione dopo prima apertura del medicinale e il primo utilizzo dell'inalatore, vedere paragrafo 6.3.

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

Blister monodose perforato in OPA/Al/PVC//PET/Al ognuno contenente 10 capsule.

I blister sono forniti in una scatola di cartone, a seconda della confezione la scatola conterrà anche un inalatore a polvere secca.

L'inalatore a polvere secca è un dispositivo per inalazione di dosi singole realizzato in acrilonitrile butadiene stirene (ABS) e acciaio inossidabile. Ha un corpo bianco con un pulsante rosso.

Confezione contenente 30 capsule (3 blister) e un inalatore a polvere secca

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**

DOC Generici Srl  
Via Turati 40  
20121 Milano  
Italia

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

049424017 - 18 microgrammi, polvere per inalazione, capsula rigida - 30 capsule in blister con inalatore

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

Data della prima autorizzazione: Settembre 2021

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

Ottobre 2021