

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

SPIRIVA 18 microgrammi, polvere per inalazione, capsula rigida

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni capsula contiene 22,5 microgrammi di tiotropio bromuro monoidrato equivalenti a 18 microgrammi di tiotropio.

La dose rilasciata (dose che viene rilasciata dal boccaglio del dispositivo HandiHaler) è di 10 microgrammi di tiotropio.

Eccipienti: Lattosio monoidrato.

Per gli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere per inalazione, capsula rigida.

Capsule rigide di colore verde chiaro, con il codice di prodotto TI 01 ed il logo aziendale sovrainpresso sulla capsula.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Tiotropio 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

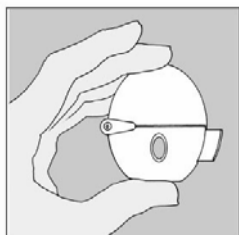
Il dosaggio raccomandato di tiotropio bromuro è l'inalazione del contenuto di una capsula una volta al giorno, allo stesso orario, effettuata con il dispositivo HandiHaler.

La dose raccomandata non deve essere superata.

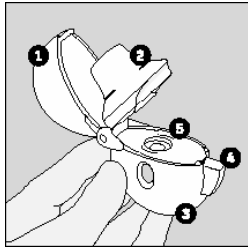
Le capsule di tiotropio bromuro non devono essere ingerite.

Tiotropio bromuro deve essere inalato solo con il dispositivo HandiHaler.

Istruzioni per la manipolazione e l'uso

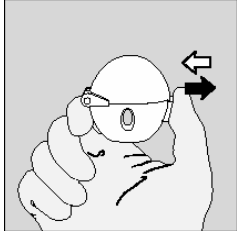


Si ricordi di seguire attentamente le istruzioni fornite dal suo medico per l'utilizzo di Spiriva. Il dispositivo HandiHaler è stato messo a punto appositamente per Spiriva. Non deve utilizzarlo per l'assunzione di altri farmaci. Può utilizzare il dispositivo HandiHaler per un anno per assumere il farmaco.

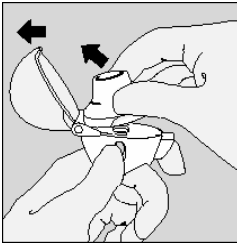


Descrizione di HandiHaler

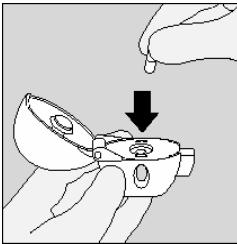
- 1 Cappuccio di chiusura antipolvere
- 2 Boccaglio
- 3 Base
- 4 Pulsante di foratura
- 5 Camera centrale



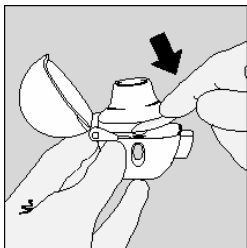
1. Per sbloccare il cappuccio di chiusura antipolvere premere il pulsante di foratura completamente e poi lasciarlo andare.



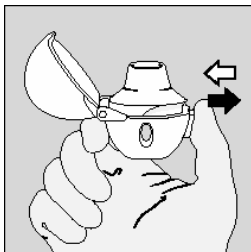
2. Aprire completamente il cappuccio di chiusura antipolvere sollevandolo verso l'alto. Quindi aprire il boccaglio spingendolo verso l'alto.



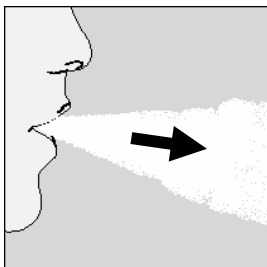
3. Estrarre una capsula di Spiriva dal blister (solo immediatamente prima dell'uso) e inserirla nella camera centrale (5), come illustrato. Non importa in quale modo sia orientata la capsula nella camera.



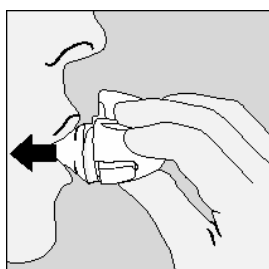
4. Chiudere bene il boccaglio fino a quando si sente un click, lasciando aperto il cappuccio di chiusura antipolvere.



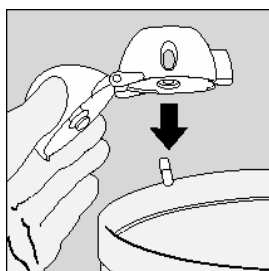
5. Tenere il dispositivo HandiHaler con il boccaglio rivolto verso l'alto e premere a fondo una volta sola il pulsante di foratura e rilasciare. Questa azione crea fori nella capsula che permette al farmaco di essere rilasciato durante l'inspirazione.



6. Espirare completamente. Importante: evitare sempre di respirare nel boccaglio.

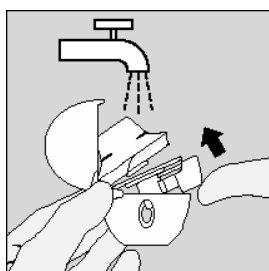


7. Portare il dispositivo Handihaler alla bocca e chiudere le labbra fermamente intorno al boccaglio. Tenere la testa ritta e inspirare lentamente e profondamente ma ad una velocità sufficiente a udire o sentire vibrare la capsula. Inspirare fino a quando i polmoni non siano pieni; poi trattenere il respiro fino a quando possibile e nello stesso tempo sfilare il dispositivo HandiHaler dalla bocca. Riprendere a respirare normalmente. Ripetere i punti 6 e 7 una volta al fine di svuotare completamente la capsula.



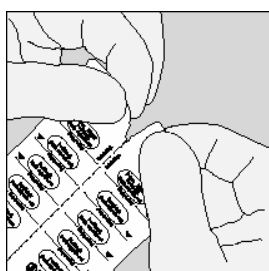
8. Aprire ancora il boccaglio. Rovesciare la capsula utilizzata e gettarla. Chiudere il boccaglio e il cappuccio di chiusura antipolvere per conservare il dispositivo HandiHaler.

Pulizia del dispositivo HandiHaler

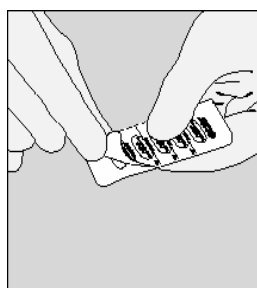


Pulire il dispositivo HandiHaler una volta al mese. Aprire il cappuccio di chiusura antipolvere e il boccaglio. Quindi aprire la base sollevando il pulsante di foratura. Risciacquare tutto l'inalatore con acqua calda per rimuovere la polvere. Asciugare il dispositivo HandiHaler accuratamente rovesciando l'eccesso di acqua su una salvietta di carta e lasciandolo all'aria, mantenendo il cappuccio di chiusura antipolvere, il boccaglio e la base aperti. Poiché occorrono 24 ore per l'asciugatura all'aria, il dispositivo deve essere pulito subito dopo l'utilizzo affinché sia pronto per l'inalazione successiva. Se necessario, la parte esterna del boccaglio può essere pulita con un panno umido ma non bagnato.

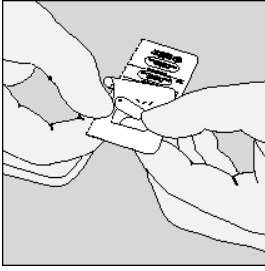
Utilizzo del blister strip



A. Dividere a metà il blister strip tirando lungo la linea perforata



B. Sollevare il foglio posto sulla faccia posteriore utilizzando la linguetta fino a che una capsula non sia completamente visibile (solo immediatamente prima dell'uso).
Nel caso una seconda capsula sia inavvertitamente esposta all'aria, deve essere eliminata.



C. Estrarre la capsula.

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

Popolazioni speciali:

I pazienti anziani possono utilizzare tiotropio bromuro alla dose raccomandata.

I pazienti con insufficienza renale possono utilizzare tiotropio bromuro alla dose raccomandata. Per pazienti con insufficienza renale da moderata a grave (clearance della creatinina ≤ 50 ml/min) vedere paragrafo 4.4 Avvertenze speciali e opportune precauzioni d'impiego e paragrafo 5.2 Proprietà farmacocinetiche.

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

Pazienti in età pediatrica: non sono state stabilite la sicurezza e l'efficacia di tiotropio bromuro polvere per inalazione nei pazienti in età pediatrica e pertanto il prodotto non deve essere utilizzato in pazienti di età inferiore ai 18 anni.

4.3 Controindicazioni

Tiotropio bromuro polvere per inalazione è controindicato nei pazienti con una ipersensibilità a tiotropio bromuro, atropina o suoi derivati, per esempio ipratropio o ossitropio o all'eccipiente lattosio monoidrato che contiene proteine del latte.

4.4 Avvertenze speciali e opportune precauzioni di impiego

Tiotropio bromuro, broncodilatatore di mantenimento, da assumere una volta al giorno, non deve essere utilizzato nel trattamento iniziale di episodi acuti di broncospasmo, quale 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 Effetti indesiderati).

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

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

I pazienti devono essere avvisati di evitare che la polvere del farmaco 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'uso di tiotropio bromuro 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 bromuro non deve essere utilizzato più di una volta al giorno (vedere paragrafo 4.9 Sovradosaggio).

Spiriva capsule contiene 5,5 mg di lattosio monoidrato.

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 farmaci senza evidenza clinica di interazioni. Questi comprendono broncodilatatori simpaticomimetici, metilxantine, steroidi orali e inalati, comunemente utilizzati nel trattamento della BPCO.

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

4.6 Gravidanza e allattamento

Non sono disponibili per tiotropio bromuro dati clinici documentati sull'esposizione in gravidanza. Studi effettuati su animali hanno mostrato tossicità riproduttiva associata a tossicità materna (vedere paragrafo 5.3 Dati preclinici di sicurezza). Il potenziale rischio per l'uomo non è noto. Pertanto Spiriva deve essere utilizzato in gravidanza solo quando chiaramente indicato.

Non è noto se tiotropio bromuro sia escreto nel latte materno. Nonostante studi effettuati su roditori abbiano dimostrato che solo una piccola quantità di tiotropio bromuro è escreta nel latte materno, l'uso di Spiriva 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 Spiriva deve essere presa tenendo in considerazione il beneficio dell'allattamento per il bambino e della terapia con Spiriva per la madre.

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

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

4.8 Effetti indesiderati

a) Descrizione generale

Molti degli effetti indesiderati elencati possono essere attribuiti alle proprietà anticolinergiche di Spiriva. Negli studi clinici controllati, l'effetto indesiderato più comunemente osservato è stato la secchezza delle fauci, che si è verificato in circa il 3% dei pazienti.

b) Tabella degli effetti indesiderati

La frequenza assegnata agli effetti indesiderati sotto elencati è basata sui tassi grezzi di incidenza delle reazioni avverse al farmaco (cioè eventi attribuiti a tiotropio dagli sperimentatori) osservati nel gruppo trattato con tiotropio (9.149 pazienti), ottenuto raggruppando i dati derivanti da 26 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).

“Preferred Term” in accordo a MedDRA	Frequenza ¹
<u>Disturbi del metabolismo e della nutrizione</u>	
Disidratazione	Non nota*
<u>Patologie del sistema nervoso</u>	
Vertigini	Non comune
Cefalea	Non comune
Disordini del gusto	Non comune
Insomnia	Raro
<u>Patologie dell’occhio</u>	
Visione offuscata	Non comune
Glaucoma	Raro
Aumento della pressione intraoculare	Raro
<u>Patologie cardiache</u>	
Fibrillazione atriale	Non comune
Tachicardia sopraventricolare	Raro
Tachicardia	Raro
Palpitazioni	Raro
<u>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche</u>	
Faringite	Non comune
Disfonia	Non comune
Tosse	Non comune
Broncospasmo	Raro
Epistassi	Raro
Laringite	Raro
Sinusite	Raro
<u>Patologie gastrointestinali</u>	
Secchezza delle fauci	Comune
Stomatite	Non comune
Malattia da reflusso gastroesofageo	Non comune
Stipsi	Non comune
Nausea	Non comune
Ostruzione intestinale, incluso ileo paralitico	Raro
Gengivite	Raro
Glossite	Raro
Candidosi orofaringea	Raro
Disfagia	Raro
Carie dentaria	Non nota*
<u>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo, Disturbi del sistema immunitario</u>	
Rash cutaneo	Non comune

Orticaria	Raro
Prurito	Raro
Altre reazioni di ipersensibilità (comprese le reazioni immediate)	Raro
Edema angioneurotico	Non nota*
Infezione della pelle, ulcerazione della pelle	Non nota*
Pelle secca	Non nota*
<u>Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo</u>	
Gonfiore delle articolazioni	Non nota*
<u>Patologie renali e urinarie</u>	
Disuria	Non comune
Ritenzione urinaria	Non comune
Infezione del tratto urinario	Raro

* nessun evento attribuito a tiotropio dagli sperimentatori nei 9.149 pazienti trattati con tiotropio; tuttavia gli eventi sono considerati reazioni avverse al farmaco associate a tiotropio.

c) Informazioni sugli effetti indesiderati di carattere individuale gravi e/o frequenti

Negli studi clinici controllati, gli effetti indesiderati comunemente osservati erano quelli anticolinergici, come la secchezza delle fauci che si è verificata circa nel 4% dei pazienti.

In 26 studi clinici, la secchezza delle fauci ha portato all'interruzione del trattamento da parte di 18 dei 9.149 pazienti trattati con tiotropio (0,2%).

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

Ulteriori informazioni sulle popolazioni speciali

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

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: anticolinergici, Codice ATC: R03B B04

Tiotropio bromuro 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 bromuro inibisce gli effetti colinergici (broncocostrittivi) dell'acetilcolina, rilasciata dalle terminazioni nervose parasimpatiche. Presenta un'affinità simile per i sottotipi dei recettori muscarinici da M₁ a M₅. Nelle vie aeree, tiotropio bromuro antagonizza in modo competitivo e reversibile i recettori M₃ inducendo rilassamento della muscolatura liscia bronchiale. 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 M₃, mostrando un'emivita di dissociazione significativamente maggiore rispetto a quella di ipratropio. Essendo un anticolinergico N-quaternario tiotropio bromuro è (bronco-) selettivo se somministrato per via inalatoria (topica), dimostrando un intervallo terapeutico accettabile prima dell'insorgenza di effetti sistemici anticolinergici. La broncodilatazione è principalmente un effetto locale (sulle vie aeree), e non un effetto sistemico. La dissociazione dai recettori M₂ è più rapida rispetto ai recettori M₃ e ciò ha determinato negli studi funzionali in-vitro, una selettività (cineticamente controllata) per il sottotipo recettoriale M₃ rispetto al sottotipo M₂. L'elevata efficacia e la lenta dissociazione dal recettore si riflettono clinicamente in una broncodilatazione significativa e di lunga durata nei pazienti con BPCO.

Elettrofisiologia: in uno studio specifico sul QT condotto in 53 volontari sani, Spiriva al dosaggio 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'ECG.

Il programma di sviluppo clinico includeva 4 studi a un anno e 2 studi a sei mesi, randomizzati, in doppio cieco in 2.663 pazienti (1.308 trattati con tiotropio bromuro). Il programma a un anno consisteva in 2 studi controllati verso placebo e 2 studi verso un farmaco di controllo attivo (ipratropio). I due studi a sei mesi erano entrambi controllati verso salmeterolo e placebo. Questi studi includevano la valutazione della funzionalità polmonare e della dispnea, delle riacutizzazioni e della qualità della vita correlata allo stato di salute.

Negli studi sopra menzionati, tiotropio bromuro, somministrato una volta al giorno, ha prodotto un miglioramento significativo della funzionalità polmonare (volume espiratorio forzato in un secondo, FEV₁, e capacità vitale forzata, FVC) entro 30 minuti dalla prima dose e si è mantenuto per 24 ore. La farmacodinamica allo steady-state 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 farmaco venisse somministrato la mattina o la sera.

Il seguente effetto è stato dimostrato negli studi a lungo termine (6 mesi ed un anno): 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 Spiriva ha prodotto un miglioramento significativo del tempo di resistenza allo sforzo limitato dai sintomi misurato al ciclo-ergometro al 75% della capacità massimale di lavoro, pari al 19,7%, (studio A: 640 secondi con Spiriva vs. 535 secondi con placebo, rispetto ad un valore basale precedente al trattamento di 492 secondi) e al 28,3% (studio B: 741 secondi con Spiriva vs. 577 secondi con placebo, rispetto ad un valore basale precedente al trattamento di 537 secondi).

In uno studio randomizzato, in doppio cieco, controllato verso placebo condotto in 1.829 pazienti con BPCO di grado da moderato a molto grave, tiotropio bromuro ha ridotto in modo statisticamente significativo la percentuale di pazienti che è andata incontro a riacutizzazioni della BPCO (da 32,2% a 27,8%) ed ha ridotto in modo statisticamente significativo del 19% il numero di riacutizzazioni (da 1,05 a 0,85 eventi per paziente

per anno di esposizione). Inoltre, il 7,0% dei pazienti trattati con tiotropio bromuro e il 9,5% dei pazienti appartenenti al gruppo cui è stato somministrato placebo sono stati ospedalizzati per riacutizzazioni della BPCO ($p=0,056$). Il numero dei ricoveri ospedalieri causati dalla BPCO era ridotto del 30% (da 0,25 a 0,18 eventi per paziente per anno di esposizione).

In uno studio della durata di 9 mesi, randomizzato, in doppio cieco, controllato verso placebo condotto su 492 pazienti, Spiriva ha migliorato la qualità della vita correlata allo stato di salute, come determinata dal punteggio totale sulla scala del St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ). La percentuale di pazienti trattata con Spiriva 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 Spiriva verso 48,2% nel gruppo trattato con placebo ($p=0,029$)). La differenza media tra i due gruppi era di 4,9 unità ($p=0,001$; intervallo di confidenza: 1,69 – 6,68). Mentre i sottodomini dell'SGRQ "attività" e "impatto sulla vita quotidiana" non miglioravano in modo significativo, il miglioramento sul punteggio totale era il risultato di un marcato miglioramento del sottodominio dell'SGRQ correlato ai "sintomi".

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 con Spiriva), il miglioramento del FEV₁ dovuto alla somministrazione di Spiriva, rispetto al placebo, rimaneva costante per i 4 anni. Una maggiore percentuale di pazienti nel gruppo trattato con Spiriva rispetto al gruppo trattato con placebo (63,8% vs. 55,4%, $p<0,001$) ha completato ≥ 45 mesi di trattamento. La velocità di declino annuale del FEV₁ confrontata con il placebo era simile per Spiriva e per il placebo. Durante il trattamento, si è verificata una riduzione del rischio di morte del 16%. Il tasso di mortalità era di 4,79 per 100 pazienti all'anno nel gruppo trattato con placebo verso 4,10 per 100 pazienti all'anno nel gruppo trattato con tiotropio (hazard ratio (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 pazienti all'anno, rischio relativo (tiotropio/placebo) = 0,81, 95% IC = 0,65, 0,999).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

a) Introduzione generale

Tiotropio bromuro è un composto ammonio quaternario non chirale ed è moderatamente solubile in acqua. Tiotropio bromuro è somministrato come polvere 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.

b) Caratteristiche generali del principio attivo dopo somministrazione della specialità 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. Dalla struttura chimica del composto (composto di ammonio quaternario) e dagli studi in vitro è prevedibile che tiotropio bromuro sia scarsamente assorbito dal tratto gastrointestinale (10-15%). Le soluzioni orali di tiotropio bromuro hanno una biodisponibilità assoluta del 2-3%. Le concentrazioni plasmatiche massime di tiotropio bromuro sono state osservate cinque minuti dopo l'inalazione. Il cibo sembra non influenzare l'assorbimento di questo composto di ammonio quaternario.

Distribuzione: il farmaco si lega per il 72% alle proteine plasmatiche e mostra un volume di distribuzione di 32 l/kg. Allo steady-state, nei pazienti con BPCO i livelli plasmatici di picco di tiotropio bromuro erano di 17–19 pg/ml se misurati 5 minuti dopo l'inalazione di una dose di polvere secca da 18 µg e diminuivano rapidamente in modo multi-compartimentale. La concentrazione plasmatica di valle allo steady-state è stata di 3-4 pg/ml. 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 farmaco immodificato dopo somministrazione endovenosa in volontari sani giovani. L'estere di tiotropio bromuro è scisso per via non enzimatica nell'alcool (N-metilscopina) e nel composto acido (acido ditienilglicolico) che sono inattivi sui recettori muscarinici. Esperimenti in-vitro con microsomi epatici ed epatociti umani suggeriscono che un'ulteriore quantità di farmaco (< 20% della dose dopo somministrazione endovenosa) è metabolizzata con ossidazione citocromo P450 (CYP) dipendente e successiva coniugazione con glutazione 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 bromuro anche in concentrazioni superiori a quelle terapeutiche non inibisce il CYP 1A1, 1A2, 2B6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 o 3A nei microsomi epatici umani.

Eliminazione: l'emivita di eliminazione terminale di tiotropio bromuro è compresa tra 5 e 6 giorni dopo l'inalazione. La clearance totale è stata di 880 ml/min dopo una dose endovenosa in volontari sani giovani con una variabilità individuale del 22%. Somministrato per via endovenosa tiotropio bromuro è principalmente escreto in forma immodificata nelle urine (74%). Dopo somministrazione per via inalatoria della polvere secca il 14% della dose è escreto per via urinaria e la quantità rimanente, essendo un farmaco principalmente non assorbito dall'intestino, viene eliminata con le feci. La clearance renale di tiotropio bromuro supera la clearance della creatinina, indicando secrezione nelle urine. Dopo l'inalazione giornaliera cronica da parte di pazienti con BPCO, lo steady-state farmacocinetico è stato raggiunto dopo 2-3 settimane senza accumuli successivi.

Linearità/non linearità: Tiotropio bromuro dimostra una farmacocinetica lineare nell'intervallo terapeutico sia dopo somministrazione endovenosa che dopo inalazione della polvere secca.

c) Caratteristiche nei pazienti:

Pazienti anziani: come previsto per tutti i farmaci escreti principalmente per via renale, l'età avanzata è stata associata ad una diminuzione della clearance renale di tiotropio bromuro (da 326 ml/min nei pazienti affetti da BPCO di età < 58 anni fino a 163 ml/min in pazienti affetti da BPCO di età > 70 anni) che potrebbe essere spiegata dalla riduzione della funzionalità renale. L'escrezione di tiotropio bromuro nelle urine dopo inalazione è diminuita dal 14% (volontari sani giovani) a circa il 7% (pazienti con BPCO); tuttavia le concentrazioni plasmatiche non sono cambiate significativamente con l'avanzare dell'età nei pazienti affetti da BPCO se paragonati alla variabilità inter- ed intraindividuale (43% di aumento nell' AUC_{0-4h} dopo inalazione della polvere secca).

Pazienti con insufficienza renale: come con tutti i farmaci che vengono escreti principalmente per via renale, l'insufficienza renale è stata associata ad un aumento delle concentrazioni plasmatiche del farmaco e ad una ridotta clearance renale dello stesso, sia dopo infusione endovenosa che dopo inalazione. L'insufficienza renale lieve (CL_{CR} 50-80 ml/min) che spesso è presente nei pazienti anziani aumenta lievemente le concentrazioni plasmatiche di tiotropio bromuro (39% di aumento nell' AUC_{0-4h} dopo infusione endovenosa). Nei pazienti con BPCO con insufficienza renale da moderata a grave (CL_{CR} < 50 ml/min) la somministrazione endovenosa di tiotropio bromuro ha determinato un raddoppio delle concentrazioni plasmatiche (82% di aumento nell' AUC_{0-4h}) che è stato confermato dalle concentrazioni plasmatiche a seguito di inalazione.

Pazienti con insufficienza epatica: si suppone che l'insufficienza epatica non abbia influenza rilevante sulla farmacocinetica di tiotropio bromuro. Tiotropio bromuro 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 in età pediatrica: vedere paragrafo 4.2 Posologia e modo di somministrazione.

d) Relazioni tra farmacocinetica e farmacodinamica

Non esiste una correlazione diretta tra farmacocinetica e farmacodinamica.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Molti effetti osservati negli studi convenzionali di tollerabilità farmacologica, tossicità per somministrazioni ripetute 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. 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)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente

6.3 Periodo di validità

2 anni

Dopo la prima apertura del blister strip: 9 giorni

Gettare il dispositivo HandiHaler dopo 12 mesi dal primo utilizzo.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non conservare a temperatura superiore ai 25°C.

Non congelare

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister strip di Alluminio/PVC/Alluminio contenente 10 capsule.

HandiHaler è un dispositivo per l'inalazione di dosi singole di tiotropio, costituito da materiale plastico (ABS) e acciaio inossidabile.

Confezioni e dispositivo:

Confezione contenente 30 capsule (3 blister strip)

Confezione contenente 60 capsule (6 blister strip)

Confezione contenente dispositivo HandiHaler

Confezione contenente dispositivo HandiHaler e 10 capsule (1 blister strip)

Confezione contenente dispositivo HandiHaler e 30 capsule (3 blister strip)

Confezione ospedaliera: contenente 5 astucci da 30 capsule e dispositivo HandiHaler

Confezione ospedaliera: contenente 5 astucci da 60 capsule

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Strasse 173
D 55216 Ingelheim am Rhein - Germania

RAPPRESENTANTE LEGALE IN ITALIA

Boehringer Ingelheim Italia s.p.a.
Loc. Prulli, 103/c Reggello - Firenze

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Confezione contenente 30 capsule: 035668019/M
Confezione contenente 60 capsule: 035668021/M
Confezione contenente dispositivo HandiHaler: 035668033/M
Confezione contenente dispositivo HandiHaler e 10 capsule: 035668045/M
Confezione contenente dispositivo HandiHaler e 30 capsule: 035668058/M
Confezione contenente 5 astucci da 30 capsule e dispositivo HandiHaler: 035668060/M
Confezione contenente 5 astucci da 60 capsule: 035668072/M

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

13 Maggio 2004 / 9 Ottobre 2006

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

31 dicembre 2009