

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Braltus, 10 mikrogramów/ dawkę dostarczoną, proszek do inhalacji w kapsułce twardej

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda kapsułka zawiera 16 mikrogramów bromku tiotropiowego, co odpowiada 13 mikrogramom tiotropium.

Dawka dostarczona (uwalniana z ustnika inhalatora Zonda) zawiera 10 mikrogramów tiotropium na kapsułkę.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu

Każda kapsułka zawiera 18 miligramów laktozy jednowodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek do inhalacji w kapsułce twardej.

Bezbarwne i przezroczyste kapsułki rozmiar 3, zawierające biały proszek.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Braltus jest wskazany jako lek rozszerzający oskrzela w leczeniu podtrzymującym w celu złagodzenia objawów u pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP).

Braltus jest przeznaczony do stosowania u osób dorosłych.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Droga podania: Podanie wziewne.

Zalecana dawka

Dorośli w wieku 18 lat i starsi:

Zaleca się inhalację zawartości **jednej** kapsułki raz na dobę, za pomocą inhalatora Zonda.

Inhalację należy przeprowadzać o tej samej porze każdego dnia.

Nie należy stosować dawki większej niż zalecana.

Dawka dostarczona z jednej kapsułki (10 mikrogramów) jest wystarczająca i jest standardową dawką w leczeniu produktem leczniczym Braltus.

Kapsułki produktu leczniczego Braltus mogą być stosowane tylko wziewnie; nie należy ich połykać.

Kapsułki produktu leczniczego Braltus mogą być inhalowane wyłącznie za pomocą inhalatora Zonda.

Specjalne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku mogą stosować bromek tiotropiowy w zalecanej dawce.

Pacjenci z łagodnymi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny >50 ml/min) mogą stosować bromek tiotropiowy w zalecanej dawce. Pacjenci z umiarkowanymi do ciężkich zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny ≤50 ml/min), patrz punkty: 4.4 i 5.2.

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby mogą stosować bromek tiotropiowy w zalecanej dawce (patrz punkt 5.2).

Dzieci i młodzież

Produktu leczniczego Braltus nie należy stosować u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. Nie ustalono skuteczności i bezpieczeństwa stosowania tego produktu u dzieci i młodzieży. Brak dostępnych danych. Produkt leczniczy nie ma zastosowania u dzieci i młodzieży we wskazaniu POChP.

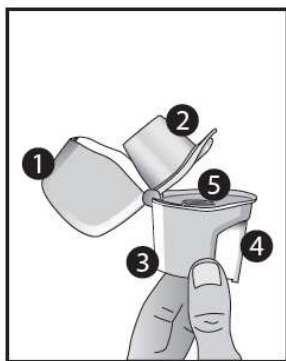
Nie ustalono skuteczności i bezpieczeństwa stosowania bromku tiotropiowego w leczeniu mukowiscydozy u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. Brak dostępnych danych.

Sposób podawania / Instrukcja użycia i obsługi

W celu zapewnienia właściwego sposobu podawania produktu leczniczego, lekarz lub inny wykwalifikowany pracownik służby zdrowia powinien przeszkolić pacjenta w zakresie prawidłowego stosowania inhalatora.

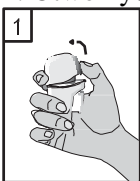
Inhalator Zonda jest dostosowany tylko do kapsułek produktu leczniczego Braltus; nie należy go używać do podawania innych leków. Kapsułki produktu leczniczego Braltus należy podawać tylko za pomocą inhalatora Zonda. Nie wolno używać innego inhalatora do podawania kapsułek produktu leczniczego Braltus. Należy poradzić pacjentowi, aby postępował dokładnie tak jak opisano to w instrukcji użytkowania zawartej w ulotce. Należy poinformować pacjenta o dodatkowych zdjęciach na wewnętrznej stronie klapki pudełka, które przedstawiają prawidłowy sposób umieszczenia kapsułki w inhalatorze. **Aby uniknąć ryzyka zadławienia należy poinstruować pacjenta, aby NIGDY nie wkładał kapsułki bezpośrednio do ustnika.**

Inhalatora Zonda należy używać tylko z kapsułkami z butelki dostarczonej w tym samym opakowaniu, co inhalator, lub z kapsułkami z butelki dostarczonej w opakowaniu dołączonym do opakowania z inhalatorem. Nie należy ponownie używać inhalatora dla drugiej butelki z kapsułkami. Inhalator Zonda należy wyrzucić po 30 użyciach (15 użyciach, jeśli jest stosowany w zestawie z 15 kapsułkami).

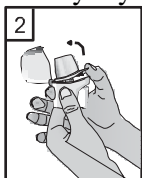


1. Wieczko chroniące przed kurzem
2. Ustnik
3. Obudowa
4. Przycisk przekłuwający
5. Komora centralna

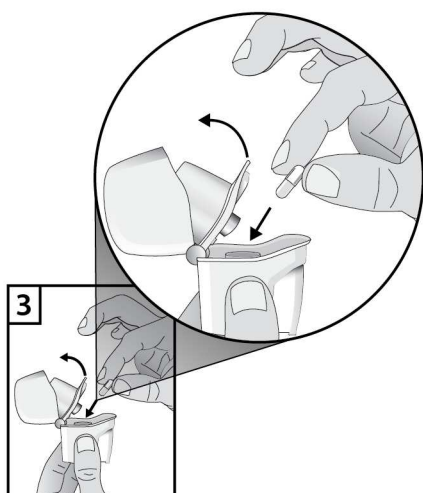
1. Otworzyć chroniące przed kurzem wieczko inhalatora odchylając je do góry.



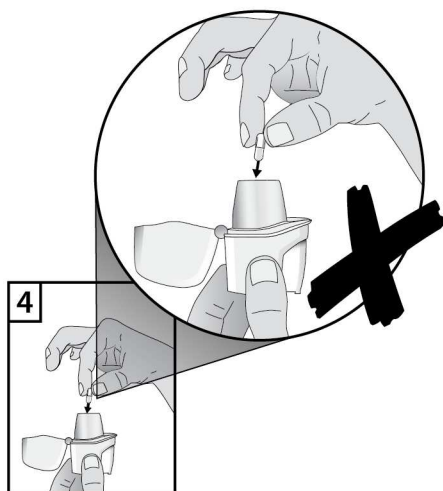
2. Przytrzymać obudowę inhalatora i otworzyć ustnik podnosząc go do góry, w kierunku strzałki.



3. Bezpośrednio przed użyciem należy wyjąć kapsułkę produktu leczniczego Braltus z butelki i zamknąć butelkę szczelnie. Umieścić jedną kapsułkę w komorze centralnej w obudowie inhalatora. **Nie należy** przechowywać kapsułki w inhalatorze Zonda.



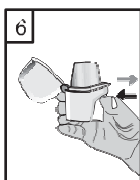
4. Aby uniknąć ryzyka zadławienia **NIGDY** nie wolno umieszczać kapsułki bezpośrednio w ustniku.



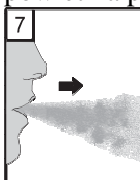
5. Zamknąć ustnik, aż do kliknięcia, a wieczko chroniące przed kurzem pozostawić otwarte.



6. Trzymając inhalator z ustnikiem skierowanym ku górze, należy nacisnąć do końca przycisk przekłuwający, a następnie go zwolnić. Kapsułka zostanie przekłuta, a lek będzie gotowy do inhalacji przez pacjenta.

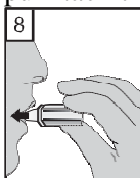


7. Wykonać głęboki wydech. Ważne jest, aby zrobić to z dala od ustnika. Nigdy nie należy wydychać powietrza przez ustnik.

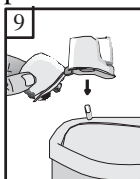


8. Umieścić ustnik inhalatora w ustach i trzymać głowę w pozycji pionowej. Objąć ustnik wargami i wykonać powolny i głęboki wdech tak, aby słyszeć lub poczuć wibrację kapsułki wewnątrz komory centralnej.

Następnie wstrzymać oddech tak długo jak można, jednocześnie wyjąć inhalator z ust. Powrócić do normalnego oddychania. W celu całkowitego opróżnienia kapsułki, należy powtórzyć czynności opisane w punktach 7 i 8.



9. Po użyciu, ponownie otworzyć ustnik i usunąć zużytą kapsułkę. Zamknąć ustnik i wieczko chroniące przed kurzem, i odłożyć inhalator Zonda.



Kapsułki produktu leczniczego Braltus zawierają niewielką ilość proszku do inhalacji, w związku z tym są wypełnione tylko częściowo.

W razie konieczności, można przetrzeć ustnik inhalatora Zonda po użyciu suchą szmatką lub chusteczką.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną bromek tiotropiowy, atropinę lub jej pochodne, takie jak ipratropium czy oksytropium, lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1, w tym laktozę jednowodną, która zawiera białka mleka.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Bromku tiotropiowego jako leku rozszerzającego oskrzela przeznaczonego do stosowania raz na dobę w terapii podtrzymującej, nie należy stosować jako doraźnego leczenia ostrych napadów skurczu oskrzeli (zwanej terapią doraźną).

Po zastosowaniu bromku tiotropiowego w postaci proszku do inhalacji, mogą wystąpić natychmiastowe reakcje nadwrażliwości.

Ze względu na swoje działanie przeciwocholinergiczne bromek tiotropiowy należy stosować ostrożnie u pacjentów z jaskrą z wąskim kątem przesączania, rozrostem gruczołu krokowego lub niedrożnością szyi pęcherza moczowego (patrz punkt 4.8).

Podobnie jak w przypadku innych leków stosowanych wziewnie może wystąpić paradoksalny skurcz oskrzeli z natychmiastowym nasileniem świszczącego oddechu i duszności po podaniu. Odruchowy skurcz oskrzeli reaguje na szybko działające leki rozszerzające oskrzela, które należy podać natychmiast. Należy natychmiast przerwać stosowanie produktu leczniczego Braltus, przeprowadzić ocenę stanu pacjenta i wdrożyć inne leczenie, jeśli istnieje taka konieczność.

Tiotropium należy stosować ostrożnie u osób z przebyłym niedawno zawałem serca (< 6 miesięcy); jakąkolwiek niestabilną czy zagrażającą życiu arytmia lub arytmia wymagającą interwencji, lub zmianą terapii lekowej w ciągu ostatniego roku; hospitalizacją z powodu niewydolności serca (klasa NYHA III lub IV) przebytą w ciągu ostatniego roku. Tacy pacjenci zostali wyłączeni z badań klinicznych, gdyż antycholinergiczny mechanizm działania leku może mieć wpływ na powyższe stany.

Ponieważ stężenie leku w osoczu krwi zwiększa się wraz ze zmniejszaniem się czynności nerek, u pacjentów z umiarkowanymi do ciężkich zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny ≤ 50 ml/min), bromek tiotropiowy należy stosować jedynie w przypadku, gdy spodziewana korzyść dla pacjenta przewyższa potencjalne ryzyko. Brak długoterminowego doświadczenia dotyczącego stosowania bromku tiotropiowego u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (patrz punkt 5.2).

Nie wolno dopuścić, aby podczas inhalacji bromek tiotropiowy dostał się do oczu. Pacjenta należy uprzedzić, że może to spowodować wystąpienie lub zaostrzenie objawów jaskry z wąskim kątem przesączania, ból oka lub dyskomfort, przemijające niewyraźne widzenie, widzenie tęczowej obwódki wokół źródła światła lub zmienione widzenie kolorów, jednocześnie z zaczerwienieniem oczu wywołanym przekrwieniem spojówek i obrzękiem rogówki. W przypadku wystąpienia któregokolwiek z tych objawów, pacjent powinien przerwać stosowanie bromku tiotropiowego i niezwłocznie skonsultować się z lekarzem specjalistą.

Suchość błony śluzowej jamy ustnej obserwowana w trakcie leczenia przeciwocholinergicznego, może po dłuższym czasie powodować próchnicę zębów.

Bromku tiotropiowego nie należy stosować częściej niż raz na dobę (patrz punkt 4.9).

Każda kapsułka zawiera 18 mg laktozy jednowodnej. Pacjenci z rzadką dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy typu Lapp lub nieprawidłowym wchłanianiem glukozy-galaktozy nie powinni przyjmować tego produktu. Laktoza może zawierać śladowe ilości białek mleka, które mogą wywołać reakcje u osób z ciężką nadwrażliwością lub alergią na białko mleka.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Chociaż nie przeprowadzono oficjalnych badań dotyczących interakcji leku, bromek tiotropiowy w postaci proszku do inhalacji był stosowany równocześnie z innymi lekami bez wystąpienia klinicznie istotnych interakcji lekowych. Leki te obejmowały sympatykomimetyki rozszerzające oskrzela, metyloksantyny oraz steroidy doustne i wziewne - powszechnie stosowane w leczeniu POChP.

Nie stwierdzono, by stosowanie długo działających β_2 -agonistów (ang. LABA) lub wziewnych kortykosteroidów (ang. ICS) wpływało na zmianę ekspozycji na tiotropium.

Jednoczesne podawanie bromku tiotropiowego i innych leków przeciwocholinergicznych nie było badane i w związku z tym nie jest zalecane.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Płodność

Brak danych klinicznych dla tiotropium dotyczących płodności. Badanie przedkliniczne z zastosowaniem tiotropium nie wykazało negatywnego wpływu na płodność (patrz punkt 5.3).

Ciąża

Istnieje bardzo ograniczona liczba danych dotyczących stosowania tiotropium u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach nie wskazują na bezpośredni ani pośredni toksyczny wpływ na reprodukcję po dawkach mających znaczenie kliniczne (patrz punkt 5.3). W celu zachowania ostrożności należy unikać stosowania produktu leczniczego Braltus w okresie ciąży.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy bromek tiotropiowy przenika do mleka kobiecego. Pomimo, że wyniki badań przeprowadzonych w okresie laktacji u gryzoni wskazują, że tylko niewielkie ilości bromku tiotropiowego przenikają do mleka, stosowanie bromku tiotropiowego w okresie karmienia piersią nie jest zalecane. Bromek tiotropiowy jest substancją o długim działaniu. Decyzję o kontynuowaniu lub przerwaniu karmienia piersią, bądź też o kontynuowaniu lub przerwaniu stosowania produktu leczniczego Braltus należy podjąć, biorąc pod uwagę korzyści dla dziecka, wynikające z karmienia piersią oraz korzyści dla matki wynikające ze stosowania produktu leczniczego Braltus.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie przeprowadzono badań nad wpływem produktu leczniczego na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Wystąpienie zawrotów głowy, niewyraźnego widzenia lub bólu głowy może mieć wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Wiele z wymienionych działań niepożądanych związane jest z przeciwcholinergicznym działaniem bromku tiotropiowego.

Częstość wymienionych poniżej działań niepożądanych została oszacowana na podstawie częstości działań niepożądanych zaobserwowanych w grupie 9647 pacjentów przyjmujących tiotropium w trakcie 28 łącznie analizowanych badań klinicznych, kontrolowanych placebo, z okresem leczenia od czterech tygodni do czterech lat.

Częstość występowania została określona na podstawie następującej konwencji:

Bardzo często (>1/10); często (>1/100 do <1/10); niezbyt często (>1/1 000 do <1/100); rzadko (>1/10 000 do <1/1 000); bardzo rzadko (<1/10 000); częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Klasyfikacja układów i narządów (wg terminologii MedDRA)	Częstość występowania
<u>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</u> Odwodnienie	Częstość nieznana
<u>Zaburzenia układu nerwowego</u> Zawroty głowy Ból głowy Zaburzenia smaku Bezsensacja	Niezbyt często Niezbyt często Niezbyt często Rzadko
<u>Zaburzenia oka</u> Niewyraźne widzenie Jaskra Zwiększone ciśnienie wewnątrzgałkowe	Niezbyt często Rzadko Rzadko
<u>Zaburzenia serca</u> Migotanie przedsionków	Niezbyt często

Częstoskurcz nadkomorowy	Rzadko
Tachykardia	Rzadko
Kołatanie serca	Rzadko
<u>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</u>	
Zapalenie gardła	Niezbyt często
Dysfonia	Niezbyt często
Kaszel	Niezbyt często
Skurcz oskrzeli	Rzadko
Krwawienie z nosa	Rzadko
Zapalenie krtani	Rzadko
Zapalenie zatok	Rzadko
<u>Zaburzenia żołądka i jelit</u>	
Suchość błony śluzowej jamy ustnej	Często
Choroba refluksowa przełyku	Niezbyt często
Zaparcia	Niezbyt często
Kandydoza jamy ustnej i gardła	Niezbyt często
Niedrożność jelit, w tym porażenna niedrożność jelit	Rzadko
Zapalenie dziąseł	Rzadko
Zapalenie języka	Rzadko
Dysfagia (utrudnione przełykanie)	Rzadko
Zapalenie jamy ustnej	Rzadko
Nudności	Rzadko
Próchnica zębów	Częstość nieznana
<u>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej, zaburzenia układu immunologicznego</u>	
Wysypka	Niezbyt często
Pokrzywka	Rzadko
Świąd	Rzadko
Nadwrażliwość (w tym reakcje natychmiastowe)	Rzadko
Obrzęk naczynioruchowy	Rzadko
Reakcja anafilaktyczna	Częstość nieznana
Zakażenie skórne, owrzodzenie skóry	Częstość nieznana
Suchość skóry	Częstość nieznana
<u>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</u>	
Obrzęk stawów	Częstość nieznana
<u>Zaburzenia nerek i dróg moczowych</u>	
Bolesne lub utrudnione oddawanie moczu	Niezbyt często
Zatrzymanie moczu	Niezbyt często
Zakażenie dróg moczowych	Rzadko

Reakcje alergiczne

Laktoza może zawierać śladowe ilości białek mleka, które mogą wywołać reakcje u osób z ciężką nadwrażliwością lub alergią na białko mleka.

W razie wystąpienia reakcji nadwrażliwości lub reakcji alergicznej, należy natychmiast przerwać stosowanie bromku tiotropiowego i podjąć stosowne leczenie.

Odruchowy skurcz oskrzeli

Leki stosowane wziewnie mogą powodować odruchowy skurcz oskrzeli z natychmiastowym nasileniem świszczącego oddechu i duszności po podaniu. Odruchowy skurcz oskrzeli reaguje na szybko działające leki rozszerzające oskrzela, które należy podać natychmiast. Należy natychmiast przerwać stosowanie produktu leczniczego Braltus, przeprowadzić ocenę stanu pacjenta i wdrożyć inny lek, jeśli istnieje taka konieczność.

Opis wybranych działań niepożądanych

Do najczęściej obserwowanych działań niepożądanych w kontrolowanych badaniach klinicznych należały działania związane z przeciwcholinergicznym działaniem produktu, takie jak suchość błony śluzowej jamy ustnej, która pojawiła się u około 4% pacjentów.

W 28 badaniach klinicznych suchość błony śluzowej jamy ustnej była przyczyną przerwania leczenia u 18 z 9647 pacjentów przyjmujących tiotropium (0,2%).

Do ciężkich działań niepożądanych wynikających z przeciwcholinergicznego działania produktu leczniczego należą: jaskra, zaparcia, niedrożność jelit, w tym porażenna niedrożność jelit oraz zatrzymanie moczu.

Inne szczególne grupy pacjentów

Działanie przeciwcholinergiczne produktu może nasilać się z wiekiem.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

e-mail: ndl@urpl.gov.pl.

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Podawanie dużych dawek bromku tiotropiowego może prowadzić do wystąpienia przedmiotowych i podmiotowych objawów związanych z przeciwcholinergicznym działaniem leku.

Jednakże, po podaniu zdrowym ochotnikom do 340 mikrogramów bromku tiotropiowego w pojedynczej dawce wziewnej nie zaobserwowano działań niepożądanych związanych z ogólnoustrojowym działaniem przeciwcholinergicznym. Poza tym, po zastosowaniu u zdrowych ochotników bromku tiotropiowego w dawce do 170 mikrogramów na dobę przez 7 dni, nie zanotowano żadnych istotnych działań niepożądanych, z wyjątkiem suchości błony śluzowej jamy ustnej. W badaniu z zastosowaniem wielokrotnych dawek u pacjentów z POChP, przy maksymalnej dawce dobowej wynoszącej 43 mikrogramy bromku tiotropiowego, stosowanej przez cztery tygodnie, nie zanotowano znaczących działań niepożądanych.

Ostre zatrucie po nieumyślnym spożyciu doustnym bromku tiotropiowego w kapsułkach jest mało prawdopodobne ze względu na małą biodostępność po podaniu doustnym.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Inne leki stosowane w chorobach obturacyjnych dróg oddechowych podawane drogą wziewną, leki przeciwcholinergiczne, kod ATC: R03B B04

Mechanizm działania

Bromek tiotropiowy jest długo działającym, wybiórczym antagonistą receptorów muskarynowych, w medycynie klinicznej określanym jako lek przeciwcholinergiczny. Poprzez wiązanie się z receptorami muskarynowymi w mięśniówce gładkiej oskrzeli, bromek tiotropiowy hamuje cholinergiczne (zwężające oskrzela) działanie acetylocholinę wydzielanej na zakończeniach nerwów przywspółczulnych. Wykazuje on podobne powinowactwo do poszczególnych podtypów receptora muskarynowego (od M_1 do M_5). Bromek tiotropiowy, działając jako kompetycyjny i odwracalny antagonist receptorów M_3 w drogach oddechowych, powoduje rozszerzenie oskrzeli. Działanie to jest zależne od dawki i utrzymuje się ponad 24 godziny. Długotrwałe działanie jest prawdopodobnie spowodowane bardzo powolną dysocjacją cząsteczki produktu od receptora M_3 , przy czym okres połowicznej dysocjacji jest znacznie dłuższy w porównaniu z ipratropium. Jako lek przeciwcholinergiczny o strukturze N-czwartorzędowej, bromek tiotropiowy stosowany wziewnie odznacza się wybiórczym, miejscowym działaniem na oskrzela. Stężenia terapeutyczne, przy których nie występują ogólnoustrojowe objawy działania przeciwcholinergicznego mieszczą się w dopuszczalnym zakresie.

Rezultat działania farmakodynamicznego

Rozszerzenie oskrzeli jest wynikiem działania miejscowego (w drogach oddechowych), a nie ogólnoustrojowego. Dysocjacja tiotropium od receptora M_2 jest szybsza niż w przypadku receptora M_3 , czego przejawem w czynnościowych badaniach *in vitro* była (kinetycznie zależna) selektywność podtypu receptora M_3 względem M_2 . Duża siła działania i wolna dysocjacja od receptora znalazły swoje kliniczne odzwierciedlenie w postaci znaczącego i długotrwałego działania rozszerzającego oskrzela u pacjentów z POChP.

Elektrofizjologia serca

Elektrofizjologia: w badaniach dotyczących wpływu na odstęp QT z udziałem 53 zdrowych ochotników, tiotropium w dawce 18 mikrogramów i 54 mikrogramów (tj. dawka trzykrotnie większa od dawki terapeutycznej), podawany przez 12 dni, nie powodował znaczącego wydłużenia odstępu QT w zapisie EKG.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo

Program fazy klinicznej obejmował cztery roczne i dwa półroczne badania z randomizacją i podwójnie ślełą próbą, z udziałem 2663 pacjentów (1308 otrzymywało bromek tiotropiowy). Program roczny obejmował dwa badania z kontrolą placebo i dwa z kontrolą aktywną (ipratropium). Dwa badania trwające 6 miesięcy przeprowadzono z kontrolą placebo i salmeterolu. W badaniach tych oceniano czynność płuc i istotne dla zdrowia wskaźniki, takie jak: duszność, występowanie zaostrzeń choroby i jakość życia związaną ze stanem zdrowia.

Czynność płuc

Zastosowanie bromku tiotropiowego raz na dobę pozwalało uzyskać znaczącą poprawę czynności płuc (natężona objętość wydechowa pierwszosekundowa FEV₁ i natężona pojemność życiowa FVC) w ciągu 30 minut po podaniu pierwszej dawki. Działanie to utrzymywało się przez 24 godziny. Farmakodynamiczny stan stacjonarny uzyskiwano w ciągu jednego tygodnia, przy czym najsilniejsze działanie rozszerzające oskrzela obserwowano trzeciego dnia. Podanie bromku tiotropiowego powodowało znaczącą poprawę porannych i wieczornych wyników pomiaru PEFR (szczytowy przepływ wydechowy), ustaloną na podstawie codziennych zapisów pacjenta. Działanie rozszerzające oskrzela bromku tiotropiowego utrzymywało się przez okres jednego roku terapii bez objawów tolerancji.

Badanie kliniczne z randomizacją, kontrolowane placebo przeprowadzone u 105 pacjentów z POChP wykazało, że, w porównaniu do placebo, działanie rozszerzające oskrzela utrzymywało się przez 24 godziny (okres pomiędzy kolejnymi dawkami), niezależnie od tego, czy lek był podany rano, czy wieczorem.

Badania kliniczne (trwające do 12 miesięcy)

Duszność, Duszność powysiłkowa

Bromek tiotropiowy powodował znaczącą poprawę u pacjentów z dusznością (jak oceniono z zastosowaniem Transition Dyspnoea Index). Poprawa ta utrzymywała się przez cały okres leczenia.

W dwóch badaniach klinicznych z randomizacją i podwójnie ślełą próbą, kontrolowanych placebo z udziałem 433 pacjentów z umiarkowaną do ciężkiej postacią POChP badano stopień zmniejszenia uczucia duszności powysiłkowej. W badaniach tych wykazano, że przyjmowanie bromku tiotropiowego przez 6 tygodni znacząco poprawia ograniczony, z powodu choroby, czas tolerancji wysiłku. W czasie ergometrii rowerowej przy 75% maksymalnym obciążeniu osiągnięto wynik 19,7% (badanie A) i 28,3% (badanie B) w porównaniu do placebo).

Jakość życia związana ze stanem zdrowia

W trwającym dziewięć miesięcy podwójnie ślełym badaniu klinicznym z randomizacją oraz kontrolą placebo z udziałem 492 pacjentów, bromek tiotropiowy poprawił jakość życia związaną ze stanem zdrowia, jak wykazano za pomocą kwestionariusza St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ) na podstawie punktacji ogólnej. Odsetek pacjentów przyjmujących bromek tiotropiowy którzy uzyskali znaczącą poprawę w zakresie ogólnej punktacji SGRQ (to znaczy > 4 jednostki) wyniósł 10,9% w porównaniu z placebo (59,1% w grupie stosującej bromek tiotropiowy w porównaniu z 48,2% w grupie placebo (p=0,029)). Średnia różnica między grupami wyniosła 4,19 jednostki (p=0,001; przedział ufności: 1,69-6,68). Poprawa poddomen w punktacji SGRQ wyniosła 8,19 jednostek dla poddomeny „objawy”, 3,91 jednostek dla poddomeny „aktywność” oraz 3,61 jednostek dla poddomeny „wpływ na życie codzienne”. Poprawa w każdej z wymienionych poddomen była znamienne statystycznie.

Zaostrzenia POChP

W badaniu klinicznym z randomizacją i podwójnie ślełą próbą, kontrolowanym placebo, z udziałem 1829 pacjentów z umiarkowaną do bardzo ciężkiej postacią POChP wykazano, że bromek tiotropiowy statystycznie znamienne zmniejsza odsetek pacjentów, u których wystąpiły zaostrzenia POChP (32,2% do 27,8%) oraz statystycznie znamienne zmniejsza liczbę zaostrzeń do 19% (1,05 do 0,85 zdarzeń w przeliczeniu na pacjenta na rok stosowania produktu leczniczego). Ponadto, 7% pacjentów przyjmujących bromek tiotropiowy i 9,5% pacjentów z grupy placebo było hospitalizowanych z powodu zaostrzeń POChP (p=0,056). Liczba hospitalizacji z powodu POChP zmniejszyła się o 30% (0,25 do 0,18 zdarzeń w przeliczeniu na pacjenta na rok stosowania produktu leczniczego).

Roczne randomizowane podwójnie zaślepienie i podwójnie maskowane, prowadzone w równoległych grupach badanie porównało wpływ leczenia tiotropium 18 mikrogramów raz na dobę do wpływu leczenia salmeterolem 50 mikrogramów HFA pMDI dwa razy na dobę na częstość występowania umiarkowanych i ciężkich zaostrzeń u 7376 pacjentów z POChP i zaostrzeniami przebytymi w okresie ostatniego roku.

Tabela 1: Zestawienie punktów końcowych zaostrzeń

Punkt końcowy	Tiotropium 18 mikrogramów proszek do inhalacji⁴ N = 3707	Salmeterol 50 mikrogramów HFA pMDI N = 3669	Współczynnik (95% CI)	wartość p
Czas [dni] do pierwszego zaostrzenia ¹	187	145	0,83 (0,77 — 0,90)	<0,001
Czas do pierwszego ciężkiego zaostrzenia (hospitalizacja) ²	-	-	0,72 (0,61-0,85)	<0,001
Pacjenci, u których wystąpiło ≥1 zaostrzenie, n (%) ³	1277 (34,4)	1414 (38,5)	0,90 (0,85-0,95)	<0,001
Pacjenci, u których	262 (7,1)	336 (9,2)	0,77	<0,001

wystąpiło ≥ 1 ciężkie zaostrzenie (hospitalizacja), n (%) ³			(0,66-0,89)	
---	--	--	-------------	--

¹ Czas [dni] odnosi się do 1. kwartyła pacjentów. Analizę czasu do zdarzenia przeprowadzono za pomocą modelu proporcjonalnego hazardu Coxa z uwzględnieniem danych z połączonych ośrodków i leczenia jako współzmiennych; współczynnik odnosi się do współczynnika ryzyka.

² Analizę czasu do zdarzenia przeprowadzono za pomocą modelu proporcjonalnego hazardu Coxa z uwzględnieniem danych z połączonych ośrodków i leczenia jako współzmiennych; współczynnik odnosi się do współczynnika ryzyka. Obliczenie czasu [dni] dla 1. kwartyła pacjentów jest niemożliwe, ponieważ odsetek pacjentów z ciężkimi zaostrzeniami jest za mały.

³ Liczba pacjentów, u których wystąpiło zdarzenie, została przeanalizowana za pomocą testu Cochrań-Mantela-Haenszela ze stratyfikacją wg danych z połączonych ośrodków; współczynnik odnosi się do współczynnika ryzyka.

⁴ Tiotropium 18 mikrogramów, proszek do inhalacji dostarcza 10 mikrogramów tiotropium

W porównaniu do salmeterolu, bromek tiotropiowy spowodował wydłużenie czasu do pierwszego zaostrzenia (187 dni w porównaniu do 145 dni) i zmniejszenie ryzyka o 17% (współczynnik ryzyka 0,83; 95% przedział ufności [CI], 0,77 do 0,90; $P < 0,001$). Bromek tiotropiowy spowodował również wydłużenie czasu do pierwszego ciężkiego zaostrzenia (hospitalizacja) (współczynnik ryzyka 0,72; 95% CI, 0,61 do 0,85; $P < 0,001$).

Długoterminowe badania kliniczne (trwające od 1 roku do 4 lat)

W trwającym cztery lata podwójnie zaślepionym badaniu klinicznym z randomizacją oraz kontrolą placebo z udziałem 5993 pacjentów (3006 pacjentów otrzymywało placebo, a 2987 otrzymywało bromek tiotropiowy), poprawa FEV₁ w wyniku stosowania bromku tiotropiowego, w porównaniu do placebo, utrzymywała się przez okres czterech lat. W grupie pacjentów leczonych bromkiem tiotropiowym w porównaniu do grupy placebo, odnotowano wyższy odsetek pacjentów, którzy ukończyli co najmniej 45-miesięczny okres leczenia (63,8% w porównaniu do 55,4%, $p < 0,001$). Roczne tempo spadku FEV₁ było porównywalne dla bromku tiotropiowego i placebo. Podczas leczenia ryzyko zgonu zostało zmniejszone o 16%. Częstość występowania przypadków zgonu wynosiła 4,79 na 100 pacjentów na rok w grupie placebo w porównaniu z 4,10 na 100 pacjentów na rok w grupie tiotropium (hazard względny HR tiotropium/placebo wyniosło 0,84, 95% CI = 0,73, 0,97). Leczenie tiotropium zmniejszyło ryzyko niewydolności oddechowej (jak odnotowano na podstawie zgłaszanych działań niepożądanych) o 19% (2,09 w porównaniu do 1,68 przypadków na 100 pacjentów na rok, ryzyko względne tiotropium/placebo wyniosło 0,81, 95% CI = 0,65, 0,999).

Aktywnie kontrolowane badanie kliniczne tiotropium

Długoterminowe, aktywnie kontrolowane badanie kliniczne na dużą skalę, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby z randomizacją i okresem obserwacji do 3 lat, zostało dokonane celem porównania skuteczności i bezpieczeństwa bromku tiotropiowego proszku do inhalacji i bromku tiotropiowego roztworu do inhalacji (5694 pacjentów otrzymywało bromek tiotropiowy proszek do inhalacji; 5711 otrzymywało bromek tiotropiowy roztwór do inhalacji). Pierwszorzędownymi punktami końcowymi były czas do pierwszego zaostrzenia POChP, czas do zgonu z jakiegokolwiek przyczyny oraz najmniejsze FEV₁ (przed podaniem dawki) w badaniu cząstkowym (906 pacjentów).

Czas do pierwszego zaostrzenia POChP był liczbowo podobny zarówno w bromku tiotropiowego proszku do inhalacji jak i bromku tiotropiowego roztworu do inhalacji (wskaźnik ryzyka (bromek tiotropiowy proszek do inhalacji / bromek tiotropiowy roztwór do inhalacji) 1,02 przy 95% CI: 0,97 do 1,08). Mediana liczby dni do pierwszego zaostrzenia POChP wynosiła 719 dni w bromku tiotropiowego proszku do inhalacji i 756 dni dla bromku tiotropiowego roztworu do inhalacji.

Rozszerzające oskrzela działanie bromku tiotropiowego proszku do inhalacji utrzymywało się przez ponad 120 tygodni i zbliżone było do działania bromku tiotropiowego roztworu do inhalacji. Średnia różnica w najmniejszym FEV₁ dla bromku tiotropiowego proszku w porównaniu z bromkiem tiotropiowy roztworze do inhalacji wynosiła 0,010 L (95% CI -0,018 do 0,038 L).

W badaniu porównującym bromek tiotropiowy proszek do inhalacji i bromek tiotropiowy roztwór do inhalacji, prowadzonym po dopuszczeniu produktów do obrotu, wskaźnik zgonu z jakiegokolwiek przyczyny (łącznie z obserwacją statusu życiowego) był podobny w badaniu z udziałem bromku tiotropiowego proszku

do inhalacji i bromku tiotropiowego roztworu do inhalacji (wskaźnik ryzyka (bromek tiotropiowy proszek do inhalacji / bromek tiotropiowy roztwór do inhalacji) 1,04 przy 95% CI: 0,91 do 1,19).

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek dołączania wyników badań bromku tiotropiowego we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży w POChP i mukowiscydozie (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Bromek tiotropiowy jest czwartorzędowym związkiem amoniowym, nie wykazującym izomerii optycznej, bardzo słabo rozpuszczalnym w wodzie. Bromek tiotropiowy stosowany jest w postaci proszku do inhalacji. Na ogół po podaniu wziewnym większość dostarczonej dawki osadza się w przewodzie pokarmowym, w mniejszym zaś stopniu w narządzie docelowym, czyli w płucach. Wiele z opisanych poniżej danych farmakokinetycznych uzyskano po podaniu dawek większych niż zalecane.

Wchłanianie

Po podaniu produktu w postaci proszku do inhalacji u młodych, zdrowych ochotników, całkowita biodostępność wynosi 19,5%, co sugeruje dużą biodostępność frakcji trafiającej do płuc. Całkowita biodostępność doustnych roztworów bromku tiotropiowego wynosi 2-3%. Maksymalne stężenie bromku tiotropiowego w osoczu występuje po upływie 5 – 7 minut od inhalacji.

W stanie stacjonarnym stężenia bromku tiotropiowego w osoczu u pacjentów z POChP wynosiły 12,9 pg/ml i szybko zmniejszały się, co jest charakterystyczne dla dystrybucji wielokompartimentowej. Najmniejsze stężenia w osoczu w stanie stacjonarnym wynosiły 1,71 pg/ml. Ekspozycja ogólnoustrojowa po inhalacji bromku tiotropiowego proszku do inhalacji była zbliżona do inhalacji tiotropium za pomocą inhalatora rozpylającego mgiełkę.

Dystrybucja

Tiotropium wiąże się w 72% z białkami osocza i wykazuje objętość dystrybucji rzędu 32 l/kg. Miejscowe stężenie leku w płucach nie jest znane, ale sposób podawania sugeruje, że w płucach jest ono znacząco większe. Badania na szczurach wykazały, że stopień przenikania tiotropium przez barierę krew-mózg nie jest znaczący.

Biotransformacja

Stopień biotransformacji jest mały. U młodych, zdrowych ochotników 74% dawki podanej dożylnie wydala się w postaci niezmienionej z moczem. Ester bromku tiotropiowego ulega nieenzymatycznemu rozkładowi do alkoholu N-metyloskopinowego i kwasu ditienyloglikolowego, które nie mają powinowactwa do receptorów muskarynowych. Badania *in vitro* z użyciem mikrosomów i hepatocytów wątroby ludzkiej wskazują, że pozostała część leku (<20% dawki podanej dożylnie) jest metabolizowana na drodze oksydacji zależnej od cytochromu P-450 (CYP), a następnie sprzęgana z glutationem, co prowadzi do powstania różnych metabolitów II fazy.

Badania *in vitro* z użyciem mikrosomów wątroby wskazują na możliwość zablokowania tego szlaku przez inhibitory izoenzymu CYP 2D6 (i 3A4), chinidynę, ketokonazol i gestoden. W ten sposób CYP 2D6 i 3A4 są włączone w szlak metaboliczny odpowiedzialny za wydalanie mniejszej części przyjętej dawki. Bromek tiotropiowy, nawet w stężeniach większych niż lecznicze, nie hamuje aktywności izoenzymów CYP 1A1, 1A2, 2B6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 lub 3A w mikrosomach wątroby ludzkiej.

Eliminacja

Efektywny okres półtrwania tiotropium u pacjentów z POChP wynosi od 27 do 45 godzin. Całkowity klirens po dożylnym podaniu dawki u młodych, zdrowych ochotników wynosił 880 ml/min. Po podaniu dożylnym tiotropium jest wydalany głównie w postaci niezmienionej z moczem (74%). Po podaniu leku w postaci suchego proszku do inhalacji pacjentom z POChP w stanie stacjonarnym, 7% (1.3 mikrogramów) zastosowanej dawki wydala się z moczem w postaci niezmienionej w okresie 24 godzin, pozostała część dawki, głównie niewchłonięta w jelitach, wydala się z kałem. Klirens nerkowy tiotropium jest większy od

klirensu kreatyniny, co wskazuje na wydzielanie leku do moczu. Po przewlekłych inhalacjach stosowanych raz dziennie u pacjentów z POChP, farmakokinetyczny stan stacjonarny osiągnięty był po 7 dniach, bez dalszej akumulacji.

Liniowość lub nieliniowość

Tiotropium wykazuje liniową charakterystykę farmakokinetyczną w zakresie dawek terapeutycznych inhalacji niezależnie od formułacji.

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku: Zgodnie z oczekiwaniem, podobnie jak w przypadku innych leków wydalanych głównie przez nerki, zaawansowany wiek pacjenta wiązał się ze zmniejszeniem klirensu nerkowego tiotropium (365 ml/min u pacjentów z POChP w wieku < 65 lat do 271 ml/min u pacjentów z POChP w wieku ≥65 lat). Nie skutkowało to odpowiednim zwiększeniem wartości $AUC_{0-6,ss}$ lub $C_{max,ss}$.

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek: Po inhalacjach tiotropium raz dziennie do stanu stacjonarnego u pacjentów z POChP z umiarkowanym pogorszeniem funkcji nerek (Cl_{kr} 50–80 ml/min), zaobserwowano nieznaczny wzrost $AUC_{0-6,ss}$ (między 1,8 – 30% więcej) oraz podobne wartości $C_{max,ss}$ w porównaniu z pacjentami z prawidłową funkcją nerek (Cl_{kr} > 80 ml/min).

U pacjentów z POChP z umiarkowanymi do ciężkich zaburzeniami czynności nerek (Cl_{kr} < 50 ml/min) dożylnie podanie pojedynczej dawki tiotropium spowodowało dwukrotne zwiększenie ekspozycji całkowitej (82% zwiększenie $AUC_{0-4\text{ godz}}$ oraz 52% wyższe C_{max}) w porównaniu z pacjentami z POChP z normalną funkcją nerek, co potwierdzone zostało badaniem stężenia w osoczu po inhalacji suchego proszku.

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby: Niewydolność wątroby nie powinna mieć znaczącego wpływu na właściwości farmakokinetyczne bromku tiotropiowego. Bromek tiotropiowy jest wydalany przede wszystkim przez nerki (74% dawki u młodych, zdrowych ochotników) i ulega prostej, nieenzymatycznej reakcji hydrolizy estru z wytworzeniem farmakologicznie nieaktywnych produktów.

Japońscy pacjenci z POChP: w przekrojowym badaniu porównawczym, uśredniony szczyt stężenia tiotropium w osoczu po 10 minutach od inhalacji w stanie stacjonarnym był od 20% do 70% wyższy u japońskich pacjentów z POChP w porównaniu z pacjentami rasy kaukaskiej. Nie zaobserwowano jednak przesłanek ku większej śmiertelności pacjentów japońskich w porównaniu z pacjentami kaukaskimi. Brak wystarczających danych farmakokinetycznych do przedstawienia dla innych grup etnicznych lub ras.

Dzieci i młodzież: Patrz punkt 4.2.

Zależności farmakokinetyczno-farmakodynamiczne

Parametry farmakokinetyczne produktu nie wpływają bezpośrednio na jego właściwości farmakodynamiczne

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Wiele działań leku obserwowanych w konwencjonalnych badaniach farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa stosowania, toksyczności po podaniu wielokrotnym i toksycznego wpływu na reprodukcję, można wyjaśnić przeciwocholinergicznymi właściwościami bromku tiotropiowego.

Typowe zaobserwowane u zwierząt objawy to: zmniejszenie łaknienia, zahamowanie przyrostu masy ciała, suchość w jamie ustnej i nosie, zmniejszenie wydzielania płynu łzowego i śliny, rozszerzenie źrenic i zwiększona częstość akcji serca. Inne istotne objawy zanotowane w badaniach toksyczności po podaniu wielokrotnym to: łagodne podrażnienie dróg oddechowych u szczurów i myszy przejawiające się zapaleniem błony śluzowej nosa i zmianami w nabłonku jamy nosowej i krtani, zapaleniem gruczołu krokowego, złogami białkowymi i kamicą pęcherza moczowego u szczurów.

Szkodliwy wpływ na przebieg ciąży, rozwój zarodka i płodu, poród lub rozwój pourodzeniowy, mógł być wykazany tylko po zastosowaniu dawek toksycznych dla matki. Bromek tiotropiowy nie wykazywał działania teratogennego ani u szczurów, ani u królików. W badaniu wpływu na ogólną rozrodczość i

plodność szczurów, nie wykazano żadnego działania niepożądanego na plodność lub cykle płciowe zarówno badanych rodziców, jak i ich potomstwa po żadnej z zastosowanych dawek leku.

Po miejscowym lub ogólnoustrojowym narażeniu pięciokrotnie przekraczającym narażenie po zastosowaniu dawek terapeutycznych obserwowano zmiany w układzie oddechowym (podrażnienie) i moczowo-płciowym (zapalenie gruczołu krokowego) oraz toksyczny wpływ na reprodukcję. Badania genotoksyczności i potencjalnego działania rakotwórczego nie ujawniły występowania szczególnego zagrożenia dla ludzi.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Laktoza jednowodna (zawiera białko mleka)

Kapsułka składa się z hydroksypropylometylocelulozy (HPMC), powszechnie zwanej hypromelozą.

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy

6.3 Okres ważności

24 miesiące

Po pierwszym otwarciu: 30 dni (butelki zawierające 15 kapsułek) lub 60 dni (butelki zawierające 30 kapsułek)

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać butelkę szczelnie zamkniętą. Przechowywać w oryginalnym opakowaniu, w celu ochrony przed wilgocią. Nie przechowywać w lodówce ani nie zamrażać.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Butelki wykonane z tworzywa HDPE (polietylen wysokiej gęstości), zamknięte nakrętką z polipropylenu (PP) z polietylenowym (PE) pierścieniem zabezpieczającym i kapsułką osuszającą z LDPE (polietylen niskiej gęstości) zawierającą żel krzemionkowy.

Każda butelka zawiera 15 lub 30 kapsułek w pudełku tekturowym z inhalatorem Zonda.

Zonda jest aparatem do inhalacji pojedynczych dawek produktu z zielonym korpusem i wieczkiem oraz białym przyciskiem, wykonanym z tworzywa sztucznego (akrylonitrylo-butadieno-styren, ABS) i stali nierdzewnej.

Jedno opakowanie zawierające 15 lub 30 kapsułek i inhalator Zonda.

Opakowania zbiorcze zawierające 60 kapsułek (2 opakowania po 30) i 2 inhalatory Zonda, lub 90 kapsułek (3 opakowania po 30) i 3 inhalatory Zonda.

Pakiet: 30 kapsułek (butelka) w pudełku z 1 inhalatorem Zonda zapakowanym w osobne pudełko.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.
ul. Emilii Plater 53
00-113 Warszawa

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

23520

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU /
DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia: 2016-11-03

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

27.02.2019 r.