

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Ontipria, 18 mikrogramów, proszek do inhalacji w kapsułce twardej

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda kapsułka zawiera 21,7 mikrograma bromku tiotropiowego, co odpowiada 18 mikrogramom tiotropium.

Dawka dostarczona (dawka uwalniana z ustnika aparatu do inhalacji) zawiera 10 mikrogramów tiotropium.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu

Jedna kapsułka zawiera około 5,5 miligrama laktozy jednowodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek do inhalacji w kapsułce twardej.

Przezroczyste, bezbarwne kapsułki twarde, rozmiar 3, o wymiarze 16 mm z nadrukowanym „T10” na kapsułce.

4. SZCZEGÓLNE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

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

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Ten produkt leczniczy jest przeznaczony wyłącznie do podania wziewnego.

Zaleca się inhalację zawartością jednej kapsułki (bromek tiotropiowy) raz na dobę, o tej samej porze każdego dnia, za pomocą aparatu do inhalacji suchego proszku MRX003-T10 DPI (ang. Dry Powder Inhaler).

Nie należy stosować dawki większej niż zalecana.

Kapsułki zawierające bromek tiotropiowy mogą być stosowane wyłącznie wziewnie.

Nie stosować doustnie.

Kapsułek zawierających bromek tiotropiowy nie należy połykać.

Bromek tiotropiowy może być inhalowany wyłącznie za pomocą aparatu do inhalacji MRX003-T10 DPI.

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku

Pacjenci w wieku 65 lat i starsi mogą stosować bromek tiotropiowy w zalecanej dawce.

Zaburzenia czynności nerek

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek mogą stosować bromek tiotropiowy w zalecanej dawce.

Pacjenci z umiarkowanymi do ciężkich zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny ≤ 50 ml/min), patrz punkt 4.4 i punkt 5.2.

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

Dzieci i młodzież

POChP

Produkt leczniczy nie ma zastosowania u dzieci i młodzieży (poniżej 18 lat) we wskazaniu podanym w punkcie 4.1.

Mukowiscydoza

Nie określono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu leczniczego Ontipria, 18 mikrogramów, u dzieci i młodzieży. Brak dostępnych danych.

Sposób podawania

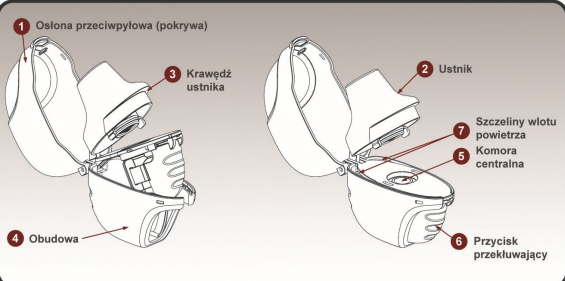

Aby zapewnić właściwy sposób podawania produktu leczniczego, lekarz lub inny pracownik służby zdrowia powinien przeszkolić pacjenta w zakresie prawidłowego stosowania inhalatora.


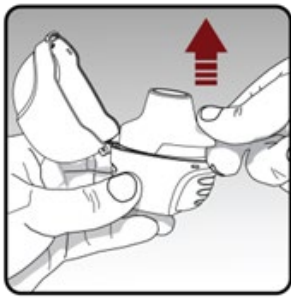
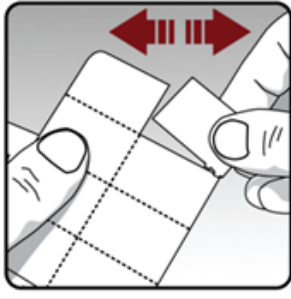



Instrukcja użycia i obsługi

Inhalator suchego proszku MRX003-T10 jest dostosowany tylko do kapsułek produktu Ontipria, pacjenci nie mogą go używać do podawania innych produktów leczniczych.

Produkt dostarczany jest w opakowaniu zbiorczym zawierającym kapsułki w blistrach produktu leczniczego Ontipria oraz inhalator.

Należy używać nowego inhalatora dołączonego do opakowania produktu leczniczego.

	<p>Aparat do inhalacji suchego proszku MRX003-T10 zawiera:</p> <ol style="list-style-type: none">1. Oslona górna2. Ustnik3. Grzbiet ustnika4. Obudowa5. Komora centralna6. Przycisk przekłuwający7. Szczeliny wlotu powietrza
<p>Aby podać pełną dawkę produktu leczniczego należy wykonać 4 główne kroki Krok 1. Otwarcie inhalatora:</p>	
	<p>Otworzyć osłonkę górną podnosząc przedni grzbiet.</p>

	<p>Pociągnąć górną osłonkę ku górze aby wyeksponować ustnik.</p>
	<p>Otworzyć ustnik, odciągając jego grzbiet do góry, tak aby była widoczna komora na kapsułkę.</p>
<p>Krok 2. Umieszczenie kapsułki w inhalatorze:</p>	
	<p>Każdego dnia należy oddzielić tylko 1 pasek z blistra, przerywając wzdłuż perforacji.</p>
	<p>Należy wyjąć kapsułkę leku Ontipria z blistra: Nie należy przecinać blistra ani używać ostrych narzędzi do wyjęcia kapsułki z blistra. Należy podważyć 1 z rogów blistra, zgodnie ze strzałką na rysunku, i odkleić warstwę folii aluminiowej. Należy odkleić całą nadrukowaną folię aż do momentu odsłonięcia całej kapsułki. Jeśli otwarto więcej niż 1 blister, dodatkowej kapsułki nie należy używać i należy ją wyrzucić.</p>
	<p>Należy włożyć kapsułkę do komory na kapsułkę w inhalatorze.</p>
	<p>Dokładnie zamknąć ustnik aż do momentu usłyszenia kliknięcia. Pozostawić otwartą osłonę górną.</p>

Step 3. Przekłuwanie kapsułki



Trzymać inhalator ustnikiem do góry.
Nacisnąć przycisk przekłuwający do momentu kiedy przycisk się zatrzyma i następnie zwolnić.
Tak następuje przekłucie kapsułki aby można było podać lek podczas wdechu.
Nie należy naciskać przycisku przekłuwającego więcej niż jeden raz.
Nie należy potrząsać inhalatorem.
Przekłucie kapsułki może rozkruszyć wieczko i korpus kapsułki na małe cząstki. Niektóre z tych cząstek mogą się przedostać przez wylot inhalatora do ust lub gardła podczas wdychania leku. Jest to normalne zjawisko. Małe cząstki kapsułki nie powinny być szkodliwe dla pacjenta.

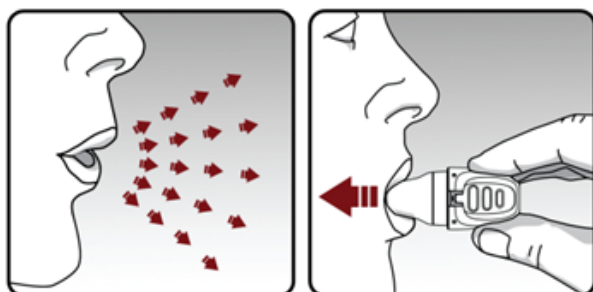
Krok 4. Podanie całkowitej dawki dobowej (2 inhalacje z tej samej kapsułki):



Wykonać pełny wydech na 1 oddechu, opróżniając płuca z powietrza.
Ważne: Nie należy wydychać powietrza przez inhalator.

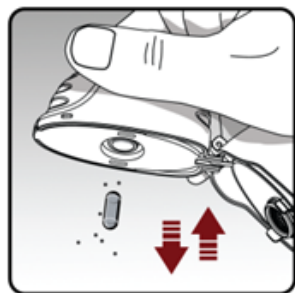


Z następnym wdechem należy przyjąć lek:
Należy trzymać głowę w pozycji pionowej patrząc prosto przed siebie.
Przyłożyć inhalator do ust w pozycji poziomej.
Nie należy zakrywać szczeliny wlotu powietrza.
Szczelnie zacisnąć wargi wokół ustnika.
Wykonać powolny i głęboki wdech, tak by poczuć, że płuca są pełne. Pacjent usłyszy i (lub) poczuje vibracje kapsułki.
Wstrzymać oddech na kilka sekund i jednocześnie wyjąć inhalator z ust.
Oddychać normalnie.



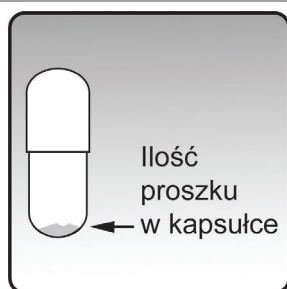
Aby przyjąć pełną dawkę dobową, należy wypuścić całkowicie powietrze z płuc i powtórzyć jeszcze jeden raz wyżej opisane czynności. Przyłożyć inhalator do ust przed ponownym wdechem proszku z tej samej kapsułki.
Ważne: Nie należy naciskać przycisku przekłuwającego drugi raz.
Należy pamiętać: Aby przyjąć pełną dawkę dobową każdego dnia, należy wykonać wdech proszku z jednej kapsułki dwukrotnie. Należy upewnić się, aby przed wdechem z inhalatora wykonać całkowity wydech powietrza.

Czyszczenie i przechowywanie inhalatora:



Po przyjęciu całkowitej dawki dobowej, należy otworzyć ustnik i wyrzucić zużytą kapsułkę do kosza, nie dotykając jej. Należy usunąć wszelkie fragmenty kapsułki lub nagromadzony proszek bez ich dotykania z inhalatora, obracając inhalator do góry nogami i delikatnie, ale zdecydowanie, stukając w obudowę. Następnie należy zamknąć ustnik i osłonę górną. **Nie** przechowywać inhalatora i kapsułek (blistrów) leku Ontipria w wilgotnym miejscu. Kapsułki leku Ontipria należy zawsze przechowywać w szczelnie zamkniętych blistrach.

Inhalator należy **czyścić** raz w miesiącu. Otworzyć nasadkę i ustnik. Otworzyć podstawę, naciskając przycisk przekłuwający w górę. Należy sprawdzić, czy komora na kapsułkę nie jest zanieczyszczona cząstkami kapsułki i proszkiem. Jeśli tak, należy je wytrząsnąć. Należy przemyć inhalator ciepłą wodą, naciskając kilkakrotnie przycisk, tak aby komora na kapsułkę i igła przekłuwająca znalazły się pod bieżącą wodą. Należy sprawdzić, czy nagromadzony proszek i wszystkie fragmenty kapsułki zostały usunięte. Należy dobrze wysuszyć inhalator, strzepując nadmiar wody na papierowy ręcznik. Następnie suszyć inhalator na powietrzu pozostawiając otwartą: osłonę górną, ustnik, obudowę do całkowitego wysuszenia. **Nie używać** suszarki do włosów do suszenia inhalatora. **Nie używać** inhalatora, gdy jest mokry. W razie potrzeby można wyczyścić ustnik z zewnątrz czystą wilgotną szmatką.



Każda kapsułka leku Ontipria zawiera jedynie niewielką ilość proszku. To jest jedna pełna dawka pobierana w dwóch wdechach.

Nie należy otwierać kapsułki leku Ontipria ponieważ może nie nadawać się do użycia.

Każda kapsułka produktu Ontipria zawiera tylko niewielką ilość proszku do inhalacji, w związku z tym jest ona wypełniona tylko częściowo.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1 lub atropinę lub jej pochodne, takie jak ipratropium czy oksytropium.

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 w doraźnym leczeniu ostrych napadów skurczu oskrzeli np. jako terapii ratunkowej.

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

Podobnie jak w przypadku innych leków przeciwcholinergicznym, należy zachować ostrożność podczas stosowania bromku tiotropiowego u pacjentów z jaskrą z wąskim kątem przesączania, rozrostem gruczołu krokowego lub niedrożnością szyi pęcherza moczowego (patrz punkt 4.8).

Leki stosowane wziewnie mogą powodować skurcz oskrzeli wywołany inhalacją.

Należy zachować ostrożność podczas stosowania tiotropium u pacjentów z przebyłym ostatnio (< 6 miesięcy) zawałem mięśnia sercowego; z jakąkolwiek niestabilną lub zagrażającą życiu arytmią serca lub arytmią serca wymagającą interwencji lub zmiany leczenia w ostatnim roku; z hospitalizacją związaną z niewydolnością serca (klasa III lub IV wg NYHA) w ostatnim roku. Tacy pacjenci byli wykluczeni z badań klinicznych i antycholinergiczne działanie produktu może wpływać na te zaburzenia.

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 \leq 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).

Należy przestrzec pacjentów, aby podczas inhalacji bromek tiotropiowy nie 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 tęczęwej obwódki wokół źródła światła lub zmienione widzenie kolorów, jednocześnie z zaczerwienieniem oczu wywołanym przekrwieniem spojówek i obrzękiem rogówki. W przypadku wystąpienia któregośkolwiek 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 przeciwcholinergicznego może po dłuższym czasie powodować próchnicę zębów.

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

Produkt Ontipria zawiera laktozę. Pacjenci z rzadko występującą, dziedziczną nietolerancją galaktozy, całkowitym brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy nie powinni stosować tego produktu. Substancja pomocnicza, laktoza jednowodna, może zawierać niewielkie ilości białek mleka, które mogą powodować reakcje alergiczne.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Chociaż nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji leku, podawanie bromku tiotropiowego w postaci proszku do inhalacji równocześnie z innymi lekami często stosowanymi w leczeniu POChP, takimi jak: sympatykomimetyki rozszerzające oskrzela, metyloksantyny, steroidy doustne i wziewne, nie powodowało wystąpienia klinicznie istotnych interakcji lekowych.

Stosowanie LABA (*ang. Long Acting Beta Agonist - długo działającego leku β -mimetycznego*) lub ICS (*ang. Inhaled CorticoSteroid - wziewnego glikokortykosteroidu*) nie miało wpływu na ekspozycję na tiotropium.

Jednoczesne podawanie bromku tiotropiowego i innych leków zawierających substancje o działaniu przeciwocholinergicznym nie było badane i w związku z tym nie jest zalecane.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Istnieją tylko bardzo ograniczone dane dotyczące stosowania tiotropium u kobiet w okresie ciąży. Badania na zwierzętach nie wykazały bezpośredniego lub pośredniego szkodliwego wpływu na reprodukcję w dawkach istotnych klinicznie (patrz punkt 5.3). W celu zachowania ostrożności zaleca się unikanie stosowania produktu Ontipria 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 produktu leczniczego Ontipria 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 Ontipria, należy podjąć, biorąc pod uwagę korzyści dla dziecka wynikające z karmienia piersią oraz korzyści dla matki wynikające ze stosowania produktu leczniczego.

Płodność

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

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie przeprowadzono badań nad wpływem produktu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Jeżeli wystąpią zawroty głowy, niewyraźne widzenie lub ból głowy, nie należy prowadzić pojazdów ani obsługiwać maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Wiele z wymienionych działań niepożądanych związanych jest z przeciwocholinergicznym działaniem produktu Ontipria.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Częstość działań niepożądanych wymienionych poniżej została oszacowana na podstawie częstości działań niepożądanych (tj. działań przypisanych tiotropium) 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 ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$); częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Klasyfikacja układów i narządów (według terminologii MedDRA)	Częstość występowania
<u>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</u>	
Odwodnienie	Częstość nieznana
<u>Zaburzenia układu nerwowego</u>	
Zawroty głowy	Niezbyt często
Ból głowy	Niezbyt często
Zaburzenia smaku	Niezbyt często
Bezsenność	Rzadko

<u>Zaburzenia oka</u>	
Niewyraźne widzenie	Niezbyt często
Jaskra	Rzadko
Zwiększone ciśnienie wewnątrzgałkowe	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	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
Reakcje anafilaktyczne	Częstość nieznana
Zakażenia lub owrzodzenia skórne	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 układu moczowego	Rzadko

Opis wybranych działań niepożądanych

Najczęściej obserwowanymi działaniami niepożądanymi w kontrolowanych badaniach klinicznych były 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 związanych z przeciwcholinergicznym działaniem produktu należą: jaskra, zaparcia i niedrożność jelit, w tym porażenna niedrożność jelit oraz zatrzymanie moczu.

Inne szczególne grupy pacjentów

Częstość występowania objawów związanych z przeciwocholinergicznym działaniem produktu może zwiększać 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, fax: +48 22 49-21-309,

strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu lub przedstawicielowi podmiotu odpowiedzialnego w Polsce.

4.9 Przedawkowanie

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

Po podaniu zdrowym ochotnikom do 340 mikrogramów bromku tiotropiowego w pojedynczej dawce wziewnej nie zaobserwowano jednak działań niepożądanych związanych z ogólnoustrojowym działaniem przeciwocholinergicznym. 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 przeciwocholinergiczne, kod ATC: R03B B04

Mechanizm działania

Bromek tiotropiowy jest długo działającym, wybiórczym antagonistą receptorów muskarynowych, w medycynie klinicznej określanym jako lek przeciwocholinergiczny. Poprzez wiązanie się z receptorami muskarynowymi w mięśniówce gładkiej oskrzeli bromek tiotropiowy hamuje cholinergiczne (zwężające oskrzela) działanie acetylocholino wydzielanej na zakończeniach nerwów przywspółczulnych. Wykazuje on podobne powinowactwo do poszczególnych podtypów receptora muskarynowego (od M₁ do M₅). Bromek tiotropiowy, działając jako kompetycyjny i odwracalny antagonist receptorów M₃ 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 M₃, przy czym okres połowicznej dysocjacji jest znacznie dłuższy w porównaniu z ipratropium. Jako lek przeciwocholinergiczny o strukturze N-czwartorzędowej bromek tiotropiowy stosowany wziewnie odznacza się wybiórczym, miejscowym działaniem na oskrzela. Stężenia terapeutyczne, przy których nie występują ogólnoustrojowe objawy działania przeciwocholinergicznego, mieszczą się w dopuszczalnym zakresie.

Działanie farmakodynamiczne

Rozszerzenie oskrzeli jest głównie wynikiem działania miejscowego (w drogach oddechowych), a nie ogólnoustrojowego.

Dysocjacja tiotropium od receptora M₂ jest szybsza niż w przypadku receptora M₃, czego przejawem w czynnościowych badaniach *in vitro* była (kinetycznie zależna) selektywność podtypu receptora M₃ względem M₂. 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 badaniu dotyczącym wpływu na odstęp QT z udziałem 53 zdrowych ochotników tiotropium podawane w dawkach 18 µg oraz 54 µg (tj. dawka trzykrotnie większa od dawki terapeutycznej) przez 12 dni nie powodował znaczącego wydłużenia odstępu QT w zapisie EKG.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Zasadniczy program fazy klinicznej obejmował cztery roczne i dwa półroczne badania z randomizacją i podwójnie ślepą 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 salmeterolem. 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 (nasiloną pierwszosekundową objętość wydechowa FEV1 i nasiloną pojemność życiową 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 podawania leku, bez objawów tachyfilaksji.

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 (do 12 miesięcy)

Duszność, tolerancja wysiłku

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 ślepą próbą, kontrolowanych placebo z udziałem 433 pacjentów z umiarkowaną do ciężkiej postacią POChP badano wpływ zmniejszenia uczucia duszności na tolerancję wysiłku. W badaniach tych wykazano, że przyjmowanie tiotropium przez 6 tygodni znacząco poprawiło 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 zaślepionym badaniu klinicznym z randomizacją oraz kontrolą placebo z udziałem 492 pacjentów, tiotropium poprawiło jakość życia związaną ze stanem zdrowia, jak wykazano za pomocą kwestionariusza St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ) na podstawie punktacji ogólnej. Odsetek pacjentów przyjmujących tiotropium, którzy uzyskali znaczącą poprawę w zakresie ogólnej punktacji SGRQ (to znaczy więcej niż 4 jednostki) był o 10,9% wyższy w porównaniu z placebo (59,1% w grupie stosującej tiotropium 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 jednostki dla poddomeny „objawy”, 3,91 jednostki dla poddomeny „aktywność” oraz 3,61 jednostki dla poddomeny „wpływ na życie codzienne”. Poprawa w każdej z wymienionych poddomen była znamienne statystycznie.

Zaostrzenia POChP

W badaniu klinicznym z randomizacją i podwójnie ślepą 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 o 19% (1,05 do 0,85 zdarzeń w przeliczeniu na pacjenta na rok ekspozycji). 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 ekspozycji).

Roczne randomizowane podwójnie zaślepienie i podwójnie maskowane badanie prowadzone w równoległych grupach porównało wpływ leczenia tiotropium raz na dobę do wpływu leczenia salmeterolem w dawce 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 N = 3707	Salmeterol 50 mikrogramów (HFA pMDI) N = 3669	Współczynnik (95% CI)	Wartość p
Czas [dni] do pierwszego zaostrzenia [†]	187	145	0,83 (0,77 - 0,90)	< 0,001
Czas do pierwszego ciężkiego zaostrzenia (hospitalizacja) [§]	-	-	0,72 (0,61 - 0,85)	< 0,001
Pacjenci, u których wystąpiło ≥ 1 zaostrzenie, n (%) [*]	1 277 (34,4)	1 414 (38,5)	0,90 (0,85 - 0,95)	< 0,001
Pacjenci, u których wystąpiło ≥ 1 ciężkie zaostrzenie (hospitalizacja), n (%) [*]	262 (7,1)	336 (9,2)	0,77 (0,66 - 0,89)	< 0,001

[†] 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.

[§] 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.

^{*} Liczba pacjentów, u których wystąpiło zdarzenie, została przeanalizowana za pomocą testu Cochran-Mantel-Haenszela ze stratyfikacją wg danych z połączonych ośrodków; współczynnik odnosi się do współczynnika ryzyka.

W porównaniu do salmeterolu, tiotropium spowodowało 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; $P < 0,001$). Tiotropium spowodowało 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 (powyżej 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 tiotropium) poprawa FEV1 w wyniku stosowania tiotropium, w porównaniu do placebo, utrzymywała się przez czteroletni okres obserwacji. W grupie pacjentów leczonych tiotropium, 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 tiotropium oraz 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 (współczynnik ryzyka HR tiotropium versus placebo wyniósł 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 przypadku na 100 pacjentów na rok, ryzyko względne tiotropium *versus* placebo wyniosło 0,81; 95% CI = 0,65; 0,999).

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego zawierającego tiotropium we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży w POChP oraz mukowiscydozie (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Bromek tiotropiowy jest czwartorzędowym związkami amoniowym, niewykazującym 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 tiotropium wynosi 2–3%. Maksymalne stężenie tiotropium w osoczu występuje po upływie 5-7 minut od inhalacji.

W stanie stacjonarnym maksymalne stężenia tiotropium w osoczu u pacjentów z POChP osiągały wartość 12,9 pg/ml i szybko zmniejszały się, co jest charakterystyczne dla dystrybucji wielokompartimentowej. Stężenia w osoczu w stanie stacjonarnym wynosiły 1,71 pg/ml. Ekspozycja ogólnoustrojowa po inhalacji tiotropium z użyciem inhalatora MRX003-T10 DPI była podobna do ekspozycji po inhalacji z użyciem inhalatora Respimat.

Dystrybucja

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

Metabolizm

Stopień biotransformacji jest mały. Wykazano, że u młodych, zdrowych ochotników 74% dawki podanej dożylnie wydalą się w postaci niezmienionej z moczem. Ester bromku tiotropiowego ulega nieenzymatycznemu rozkładowi do alkoholu (N-metyloskopina) i kwasu ditienyloglikolowego, które nie mają powinowactwa do receptorów muskarynowych. Badania *in vitro* z użyciem mikrosomów wątroby ludzkiej i hepatocytów ludzkich wskazują, że pozostała część produktu (< 20% dawki

podanej dożylnie) jest metabolizowana na drodze oksydacji zależnej od cytochromu P-450, a następnie sprzężana z glutationem, co prowadzi do powstania różnych metabolitów II fazy. Badania *in vitro* z użyciem mikrosomów wątroby wskazują na możliwość zablokowania tego szlaku enzymatycznego przez inhibitory CYP 2D6 (i 3A4), chinidynę, ketokonazol i gestoden. Tak więc CYP 2D6 i 3A4 są włączone w szlak metaboliczny odpowiedzialny za przemianę mniejszej części podanej dawki. Bromek tiotropiowy, nawet w stężeniach większych niż lecznicze, nie hamuje aktywności CYP 1A1, 1A2, 2B6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 lub 3A w mikrosomach ludzkiej wątroby.

Eliminacja

Efektywny okres półtrwania tiotropium wynosi od 27 do 45 godzin u pacjentów z POChP. Całkowity klirens po podaniu dożylnym u młodych, zdrowych ochotników wynosił 880 ml/min. Po podaniu dożylnym tiotropium jest wydalane głównie w postaci niezmienionej z moczem (74%). Po podaniu leku w postaci proszku do inhalacji u pacjentów z POChP do stanu stacjonarnego 7% (1,3 µg) niezmienionego leku wydalana się z moczem w ciągu 24 godzin, a pozostała część, głównie niewchłonięta w jelitach, wydalana się z kałem. Klirens nerkowy tiotropium jest większy od klirensu kreatyniny, co wskazuje na wydalanie leku do moczu. Podczas długotrwałego, wziewnego stosowania produktu raz na dobę u pacjentów z POChP farmakokinetyczny stan stacjonarny uzyskiwano do 7-go dnia, bez późniejszej kumulacji.

Liniowość lub nielineowość

Tiotropium wykazuje liniową farmakokinetykę w zakresie dawek terapeutycznych niezależnie od formulacji.

Specjalne 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 w wieku < 65 lat z POChP do 271 ml/min u pacjentów w wieku > 65 lat z POChP). Nie skutkowało to odpowiednim zwiększeniem wartości AUC_{0-6ss} lub $C_{max,ss}$.

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek: Po podaniu tiotropium w postaci inhalacji raz na dobę do stanu stacjonarnego u pacjentów z POChP, łagodne zaburzenia czynności nerek (Cl_{kr} 50–80 ml/min) skutkowało nieznacznie wyższymi wartościami $AUC_{0-6,ss}$ (1,8-30% wyższe) i wartościami $C_{max,ss}$ podobnymi do obserwowanych u pacjentów z niezaburzoną czynnością nerek (Cl_{kr} > 80 ml/min). U pacjentów z POChP z umiarkowanymi do ciężkich zaburzeniami czynności nerek (Cl_{kr} < 50 ml/min) dożylnie podanie tiotropium spowodowało dwukrotne zwiększenie całkowitej ekspozycji na lek (82% wyższe $AUC_{0-4godz}$ i 52% wyższe C_{max}) w porównaniu do pacjentów z POChP i niezaburzoną czynnością nerek, co zostało potwierdzone przez stężenia w osoczu po podaniu suchego proszku do inhalacji.

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

Płeć i rasa: w porównaniu wyników badań średnie stężenia tiotropium w osoczu 10 minut po podaniu w postaci inhalacji w stanie stacjonarnym były 20% do 70% wyższe u pacjentów japońskich w porównaniu do pacjentów z POChP rasy kaukaskiej, nie obserwowano jednak wyższej śmiertelności lub ryzyka sercowego u pacjentów japońskich w porównaniu do pacjentów rasy kaukaskiej. Dane farmakokinetyczne dla innych grup etnicznych i ras są niewystarczające.

Dzieci i młodzież: patrz punkty 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, zmniejszenie 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 rozrodczość i płodność szczurów nie wykazano żadnego działania niepożądanego na płodność lub cykle płciowe zarówno badanych rodziców, jak i ich potomstwa po żadnej z zastosowanych dawek produktu.

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

Zawartość kapsułki:

Laktoza jednowodna (która może zawierać małe ilości białek mleka)

Otoczka kapsułki:

Hypromeloza (typ 2906, 4.5 mPa)

Tusz:

Amonowy wodorotlenek stężony

Alkohol butylowy

Etanol bezwodny

Żelaza tlenek, czarny (E 172)

Alkohol izopropylowy

Potasu wodorotlenek

Glikol propylenowy

Szelak

Woda oczyszczona

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy

6.3 Okres ważności

2 lata

Należy użyć kapsułkę niezwłocznie po otwarciu blistra.

Okres ważności inhalatora

Inhalator należy wyrzucić najpóźniej po 6 miesiącach od pierwszego użycia.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Perforowane blistry zrywalne z folii OPA/PVC/Aluminium/PET//Aluminium zawierające 10 kapsułek. Teksturowe pudełko zawiera blistry oraz jednodawkowy inhalator suchego proszku MRX003-T10.

Skład folii podstawowej i pokrywającej:

Warstwa podstawowa:

Warstwa OPA, warstwa PVC, warstwa Aluminium.

Warstwa pokrywająca:

Warstwa PET, warstwa Aluminium.

MRX003-T10 DPI jest jednodawkowym inhalatorem proszkowym, wykonanym z materiałów plastikowych (ABS) i elementów ze stali nierdzewnej. Trzon aparatu jest koloru białego z czerwonym przyciskiem.

Wielkości opakowania:

Pudełko teksturowe zawierające 30 kapsułek (3 blistry) i jeden inhalator suchego proszku MRX003-T10.

Pudełko teksturowe zawierające 60 kapsułek (6 blistrów) i jeden inhalator suchego proszku MRX003-T10.

Pudełko teksturowe zawierające 90 kapsułek (9 blistrów) i jeden inhalator suchego proszku MRX003-T10.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Zentiva, k.s.,
U kabelovny 130,
Dolní Měcholupy,
102 37 Praga 10,
Republika Czeska

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr: 26472

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 24.06.2021

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

06/2022