

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Tiotropium Elpen, 10 mikrogramów/dawkę inhalacyjną, proszek do inhalacji, podzielony

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każdy blister zawierający dawkę leku zawiera 16 mikrogramów tiotropiowego bromku jednowodnego, co odpowiada 13 mikrogramom tiotropium.

Dawka dostarczona (uwalniana z ustnika inhalatora *Elpenhaler*) zawiera 10 mikrogramów tiotropium

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

Każdy blister zawierający dawkę leku zawiera 11,86 mg laktozy (w postaci laktozy jednowodnej).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek do inhalacji, podzielony.

Biały proszek do inhalacji.

4. SZCZEGÓŁOWE 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 jedynie do stosowania wziewnego.

Zaleca się inhalację zawartości jednego paska z dawką leku raz na dobę, o tej samej porze każdego dnia, za pomocą urządzenia *Elpenhaler*.

Nie należy przekraczać zalecanej dawki.

Paski z blistrami zawierające tiotropium są przeznaczone wyłącznie do inhalacji, a nie do przyjmowania doustnego. Nie wolno połykać pasków z blistrami zawierających tiotropium.

Tiotropium należy przyjmować wziewnie jedynie przy użyciu urządzenia *Elpenhaler*.

Urządzenie *Elpenhaler* należy przechowywać w saszetce w celu ochrony przed wilgocią. Należy je wyjmować jedynie bezpośrednio przed pierwszym użyciem.

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku mogą stosować tiotropium w zalecanej dawce.

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek mogą stosować tiotropium 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 tiotropium w zalecanej dawce (patrz punkt 5.2).

Dzieci i młodzież

POChP

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

Mukowiscydoza

Nie ustalono bezpieczeństwa i skuteczności stosowania tiotropium u dzieci i młodzieży. Brak jest dostępnych danych.

Sposób podawania

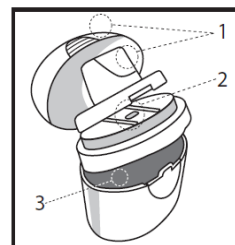
W celu zapewnienia właściwego sposobu podawania produktu leczniczego, lekarz lub inny wykwalifikowany pracownik służby zdrowia powinien przeszkolić pacjenta w zakresie prawidłowego stosowania inhalatora.

INSTRUKCJA UŻYCIA URZĄDZENIA ELPENHALER:

Elpenhaler to urządzenie służące do przyjmowania proszku do inhalacji w dawkach. Każda dawka jest przechowywana w blistrze wchodzącym w skład specjalnie zaprojektowanego paska z blistrami zawierającego dawkę leku.

Urządzenie Elpenhaler składa się z 3 części:

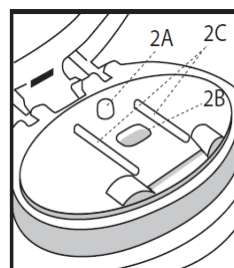
- Ustnika oraz jego osłony **(1)**.
- Powierzchni **(2)**, na której umieszcza się pasek z blistrami (powierzchnia nośna).
- Schowka **(3)** do przechowywania pasków z blistrami.



Powyższe trzy części są połączone ze sobą, ale można je otwierać osobno.

Powierzchnia nośna składa się z:

- Punktu zamocowania **(2A)** do umieszczenia blistra.
- Wgłębienia **(2B)** do umieszczania paska z blistrami.
- Dwóch pasków prowadzących **(2C)**, które powodują, że pasek z blistrami zostaje przymocowany we właściwej pozycji na powierzchni nośnej.



Pasek z blistrami zawiera:

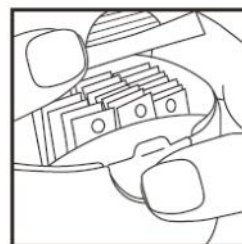
- Dwa arkusze aluminiowe **(4)**.
- Blistery **(5)**, zawierający lek.
- Otwór **(6)**.



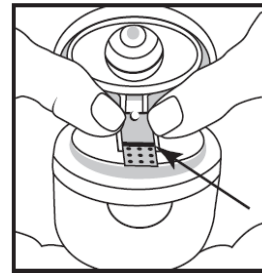
UŻYCIE URZĄDZENIA ELPENHALER

A. Przygotowanie urządzenia

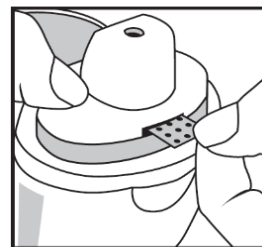
- Otworzyć schowek, przyciskając w sposób przedstawiony na ilustracji, wyjąć pasek i ponownie zamknąć schowek.



- Odsłonić całkowicie ustnik, delikatnie naciskając na obszar z paskami.
- Odblokować i nacisnąć ustnik do tyłu, w celu odsłonięcia powierzchni nośnej.
- Pasek z blistrem utrzymywać błyszczącą powierzchnią do góry, tak aby widoczna była niebieska linia, wskazana na ilustracji strzałką. Powierzchnia paska z etykietą powinna być skierowana do dołu.
- Umieścić otwór paska na punkcie zamocowania na powierzchni nośnej. Lekko naciskając, upewnić się, że pasek jest pewnie przymocowany do punktu zamocowania.
- Pasek z blistrami dopasuje się do wgłębień na powierzchni nośnej, a paski prowadzące zapewnią utrzymanie paska w odpowiedniej pozycji.



- Zamknąć ustnik, odciągnąć poziomo wytłoczony wystający koniec paska, aby go odłączyć i wyrzucić go.
- Dawka wziewna jest gotowa do użycia.



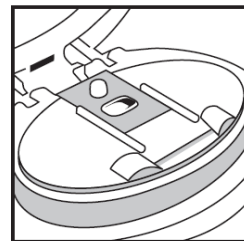
B. Wdychanie dawki

Trzymać urządzenie z dala od ust. Wykonać pełen wdech. Należy uważać, aby nie wydychać powietrza na ustnik urządzenia. Włożyć urządzenie do inhalacji Elpenhaler do ust i objąć dokładnie ustnik wargami.

- Powoli wykonać głęboki wdech ustami (a nie nosem), aż płuca będą pełne.
- Wstrzymać wdech na około 5 sekund lub tak długo, jak to będzie możliwe i jednocześnie wyjąć urządzenie z ust.
- Wykonać wydech i dalej oddychać normalnie.



- Otworzyć ustnik.
- Będzie widoczne, że cały proszek został zużyty i blister paska jest pusty.
- Wyjąć pusty pasek, wyrzucić go i przejść do etapu C.



C. Czyszczenie inhalatora

Po każdym użyciu należy wytrzeć ustnik urządzenia i powierzchnię nośną suchą ściereczką lub suchą papierową chusteczką. Do czyszczenia urządzenia nie należy używać wody.

Zamknąć ustnik i umieścić na nim jego pokrywę ochronną.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1 albo na atropinę lub jej pochodne, np. ipratropium lub oksytropium.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Bromku tiotropium jako leku rozszerzającego oskrzela przeznaczonego do stosowania raz na dobę w terapii podtrzymującej, nie należy stosować jako wstępnego leczenia ostrych napadów skurczu oskrzeli, czyli leczenia doraźnego.

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

Podobnie jak w przypadku innych leków przeciwcholinergicznym, należy zachować ostrożność podczas stosowania bromku tiotropium 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 przebytym 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 ≤ 50 ml/min) bromek tiotropium należy stosować jedynie w przypadku, gdy spodziewana korzyść dla pacjenta przewyższa potencjalne ryzyko. Brak długoterminowego doświadczenia

dotyczącego stosowania bromku tiotropium u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (patrz punkt 5.2).

Pacjentów należy ostrzec, że nie wolno dopuścić, aby podczas inhalacji bromek tiotropium dostał się do oczu. Należy ich uprzedzić, że może to spowodować wystąpienie lub zaostrzenie objawów jaskry z wąskim kątem przesączania, ból oka lub dyskomfort, przemijające niewyraźne widzenie, widzenie tęczyowej 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 tiotropium 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 tiotropium nie należy stosować częściej niż raz na dobę (patrz punkt 4.9).

Produkt Tiotropium Elpen zawiera 11,86 mg laktozy (w postaci laktozy jednowodnej). Taka ilość nie powoduje zazwyczaj problemów u pacjentów z nietolerancją laktozy. Pacjenci z rzadkimi dziedzicznymi zaburzeniami związanymi z nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy Lapp nie powinni przyjmować 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 tiotropium 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 tiotropium i innych leków zawierających substancje o działaniu przeciwcholinergicznym nie było badane i w związku z tym nie jest zalecane.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Istnieją tylko ograniczone dane dotyczące stosowania tiotropium u kobiet w okresie ciąży. Badania na zwierzętach nie wykazały bezpośredniego ani pośredniego szkodliwego wpływu na reprodukcję w dawkach stosowanych u ludzi (patrz punkt 5.3). W celu zachowania ostrożności zaleca się unikanie stosowania produktu Tiotropium Elpen w okresie ciąży.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy bromek tiotropium przenika do mleka ludzkiego. Pomimo że wyniki badań przeprowadzonych w okresie laktacji u gryzoni wskazują, że tylko niewielkie ilości bromku

tiotropium przenikają do mleka, stosowanie produktu leczniczego Tiotropium Elpen w okresie karmienia piersią nie jest zalecane. Bromek tiotropium jest substancją o długim działaniu. Należy podjąć decyzję, czy przerwać karmienie piersią czy przerwać podawanie produktu Tiotropium Elpen, biorąc pod uwagę korzyści z karmienia piersią dla dziecka i korzyści z leczenia dla matki.

Płodność

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

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie przeprowadzono badań nad wpływem produktu leczniczego 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 przeciwcholinergicznym działaniem tiotropium.

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 przedstawia się zgodnie z poniższą regułą:

Bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$); bardzo rzadko ($< 1/10000$), częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych)

Klasyfikacja układów i narządów / Terminologia MedDRA	Częstość
<u>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</u>	
odwodnienie	nieznana
<u>Zaburzenia układu nerwowego</u>	
zawroty głowy	niezbyt często
ból głowy	niezbyt często
zaburzenia smaku	niezbyt często
bezsenna	rzadko
<u>Zaburzenia oka</u>	
niewyraźne widzenie	niezbyt często
jaskra	rzadko
wzrost ciśnienia wewnątrzgałkowego	rzadko

<u>Zaburzenia serca</u>	
migotanie przedsionków	niezbyt często
tachykardia nadkomorowa	rzadko
tachykardia	rzadko
kołatanie serca	rzadko
<u>Choroby układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</u>	
zapalenie gardła	niezbyt często
dysfonia	niezbyt często
kaszel	niezbyt często
skurcz oskrzeli	rzadko
krwawienia z nosa	rzadko
zapalenie krtani	rzadko
zapalenie zatok	rzadko
<u>Zaburzenia żołądka i jelit</u>	
suchość w ustach	często
refluks żołądkowo-przłykowy	niezbyt często
zaparcie	niezbyt często
drożdżakowe zapalenie 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	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	nieznana
zakażenia lub owrzodzenia skórne	nieznana
suchość skóry	nieznana
<u>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</u>	
obrzęk stawów	nieznana
<u>Zaburzenia nerek i dróg moczowych</u>	
bolesne oddawanie moczu (dyzuria)	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 przeciwocholinergicznym 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 przeciwocholinergicznym działaniem produktu należą: jaskra, zaparcia, 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.

Departament Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Al. Jerozolimskie 181C

PL-02 222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

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

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

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

Po podaniu zdrowym ochotnikom do 340 mikrogramów bromku tiotropium w pojedynczej dawce wziewnej nie zaobserwowano jednak działań niepożądanych związanych z ogólnoustrojowym działaniem przeciwocholinergicznym. Poza tym, po zastosowaniu u zdrowych ochotników bromku tiotropium 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 dawek wielokrotnych u pacjentów z POChP, przy maksymalnej dawce dobowej wynoszącej 43 mikrogramy bromku tiotropium, stosowanej przez cztery tygodnie, nie zanotowano znaczących działań niepożądanych.

Ostre zatrucie po nieumyślnym spożyciu doustnym bromku tiotropium w proszku 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: R03BB04

Mechanizm działania

Bromek tiotropium 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 tiotropium hamuje cholinergiczne (zwężające oskrzela) działanie acetylocholiny wydzielanej na zakończeniach nerwów przywspółczulnych. Wykazuje on podobne powinowactwo do poszczególnych podtypów receptora muskarynowego (od M1 do M5). Bromek tiotropium, 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 tiotropium stosowany wżewnie 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 bromek tiotropium podawany 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 tiotropium). 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 tiotropium raz na dobę pozwalało uzyskać znaczącą poprawę czynności płuc (natężona pierwszosekundowa objętość wydechu 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 tiotropium powodowało znaczącą poprawę porannych i wieczornych wyników pomiaru PEFr (szczytowy przepływ wydechu), ustaloną na podstawie

codziennych zapisów pacjenta. Działanie rozszerzające oskrzela bromku tiotropium 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 tiotropium 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 wpływ zmniejszenia uczucia duszności na tolerancję wysiłku. W badaniach tych wykazano, że przyjmowanie bromku tiotropium przez 6 tygodni znacząco poprawiło ograniczony z powodu objawów 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 bromek tiotropium 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 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 bromek 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 znamienna 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 tiotropium 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 stosowania produktu leczniczego). Ponadto 7% pacjentów przyjmujących bromek tiotropium 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 badanie prowadzone w równoległych grupach porównało wpływ leczenia bromkiem tiotropium 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 przeżytych w okresie ostatniego roku.

Tabela 1: Zestawienie punktów końcowych zaostrzeń

Punkt końcowy	Tiotropium 18 mikrogramów N=3.707	Salmeterol 50 mikrogramów (HFA pMDI) N=3.669	Wskaźnik (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 Cochrańa-Mantela-Haenszela ze stratyfikacją wg danych z połączonych ośrodków; współczynnik odnosi się do współczynnika ryzyka.

W porównaniu do salmeterolu bromek tiotropium 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). Tiotropium spowodowało również wydłużenie czasu do pierwszego ciężkiego zaostrzenia (hospitalizacji) (współczynnik ryzyka 0,72; 95% CI, 0,61 do 0,85; P < 0,001).

Długoterminowe badania kliniczne (powyżej roku, do czterech 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/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/placebo wyniosło 0,81; 95% CI = 0,65; 0,999).

Badanie z aktywną kontrolą tiotropium

Długoterminowe, aktywnie kontrolowane badanie kliniczne, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby z randomizacją i okresem obserwacji do 3 lat, zostało dokonane celem porównania skuteczności i bezpieczeństwa bromku tiotropium w proszku do inhalacji oraz bromku tiotropium w roztworze do inhalacji (5 694 pacjentów otrzymywało bromek tiotropium w proszku do inhalacji; 5 711 pacjentów otrzymywało bromek tiotropium w roztworze 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 badaniu bromku tiotropium w proszku do inhalacji, jak i bromku tiotropium w roztworze do inhalacji (wskaźnik ryzyka [bromek tiotropium w proszku do inhalacji/bromek tiotropium w roztworze do inhalacji] 1,02 przy 95% CI: 0,97 do 1,08). Mediana dla liczby dni do pierwszego zaostrzenia POChP wynosiła 719 dni dla bromku tiotropium w proszku do inhalacji i 756 dni dla bromku tiotropium w roztworze do inhalacji.

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

W prowadzonym po dopuszczeniu do obrotu badaniu TioSpir, porównującym bromek tiotropium w roztworze do inhalacji i bromek tiotropium w proszku do inhalacji, śmiertelność z jakiegokolwiek przyczyny (łącznie z obserwacją statusu życiowego) była podobna w czasie badania dla bromku tiotropium w roztworze do inhalacji i bromku tiotropium w proszku do inhalacji (współczynnik ryzyka [bromek tiotropium w proszku do inhalacji/bromek tiotropium w roztworze do inhalacji]) 1,04 przy 95% CI: 0,91 do 1,19).

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek dołączania wyników badań bromku 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

a) Wprowadzenie ogólne

Bromek tiotropium jest czwartorzędownym związkiem amoniowym, niewykazującym izomerii optycznej, bardzo słabo rozpuszczalnym w wodzie. Bromek tiotropium 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.

b) Ogólna charakterystyka substancji czynnej po podaniu produktu leczniczego

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 w postaci proszku była podobna do ekspozycji po inhalacji roztworu tiotropium.

Dystrybucja:

Tiotropium wiąże się w 72% z białkami osocza i wykazuje objętość dystrybucji 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 tiotropium 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 tiotropium 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 sprzęgana 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 tiotropium, nawet w stężeniach większych niż lecznicze, nie hamuje aktywności CYP 1A1, 1A2, 2B6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 lub 3A w mikrosomach wątroby ludzkiej.

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 wydalą się z moczem w ciągu 24 godzin, a pozostała część, głównie niewchłonięta w jelitach, wydalą się z kałem. Klirens nerkowy

tiotropium jest większy od klirensu kreatyniny, co wskazuje na wydzielanie 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 nieliniowość:

Tiotropium wykazuje liniową farmakokinetykę w zakresie dawek terapeutycznych niezależnie od formulacji

c) Inne szczególne populacje 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 osiągnięcia stanu stacjonarnego u pacjentów z POChP łagodne zaburzenia czynności nerek (Cl_{kr} 50–80 ml/min) skutkowały 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.

Zaburzenie 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.

Japońscy pacjenci z POChP:

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 punkt 4.2.

D) Zależności farmakokinetyczno-farmakodynamiczne

Nie ma bezpośredniego powiązania pomiędzy właściwościami farmakokinetycznymi i farmakodynamicznymi produktu.

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 tiotropium. Typowe zaobserwowane u zwierząt objawy to: zmniejszenie łaknienia, zmniejszenie przyrostu masy ciała, suchość w jamie ustnej i nosie, zmniejszenie wydzielania filmu 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 tiotropium 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

Laktoza jednowodna (która może zawierać małe ilości białek mleka).

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata.

Po pierwszym otwarciu aluminiowej saszetki należy zużyć w ciągu 60 dni.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących temperatury przechowywania produktu leczniczego. Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią. Po pierwszym otwarciu aluminiowej saszetki należy zużyć w ciągu 60 dni i przechowywać produkt w temperaturze poniżej 25°C. Na naklejce dołączonej do saszetki należy wpisać datę pierwszego otwarcia saszetki. Naklejkę należy nakleić na dole urządzenia. Saszetkę aluminiową i saszetkę ze środkiem pochłaniającym wilgoć należy wyrzucić.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Białe plastikowe urządzenie do inhalacji (*Elpenhaler*). Przedział urządzenia i powierzchnia nośna są wykonane z tworzywa ABS (terpolimer akrylonitrylo-butadieno-styrenowy, ang. Acrylonitrile Butadiene Styrene). Ustnik i obudowa schowka są wykonane z polipropylenu. Osłona ustnika jest wykonana z tworzywa MABS (Metakrylan Metylu/Akrylonitryl/Butadien/Styren, ang. Methylmethacrylate Acrylonitrile Butadiene Styrene).

1 inhalator *Elpenhaler*, który zawiera 30 pasków z blistrami (z folii papier/PET/Aluminium/PVC/Aluminium/OPA) zawierającymi dawki leku, jest zapakowany w saszetkę z folii PET/Aluminium/PE wraz z saszetką ze środkiem pochłaniającym wilgoć. Saszetka z folii PET/Aluminium/PE jest zapakowana w pudełko tekturowe wraz z ulotką informacyjną dla pacjenta.

Opakowanie zawierające 30 dawek.

2 inhalatory *Elpenhaler*, z których każdy zawiera 30 pasków z blistrami (z folii papier/PET/Aluminium/PVC/Aluminium/OPA) zawierającymi dawki leku, są zapakowane w saszetkę z folii PET/Aluminium/PE wraz z saszetką ze środkiem pochłaniającym wilgoć. 2 saszetki z folii PET/Aluminium/PE są zapakowane w pudełko tekturowe wraz z ulotką informacyjną dla pacjenta.

Opakowanie zawierające 60 dawek.

3 inhalatory *Elpenhaler*, z których każdy zawiera 30 pasków z blistrami (z folii papier/PET/Aluminium/PVC/Aluminium/OPA) zawierającymi dawki leku, są zapakowane w saszetkę z folii PET/Aluminium/PE wraz z saszetką ze środkiem pochłaniającym wilgoć. 3 saszetki z folii PET/Aluminium/PE są zapakowane w pudełko tekturowe wraz z ulotką informacyjną dla pacjenta.

Opakowanie zawierające 90 dawek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Saszetkę ze środkiem pochłaniającym wilgoć zawartą w saszetce z folii PET/Aluminium/PE należy wyrzucić po jej pierwszym otwarciu. Nie należy jej połykać ani wdychać.

Paski z blistrami zawierającymi dawkę leku umieszczone wewnątrz urządzenia *Elpenhaler* należy stosować wyłącznie z tym określonym urządzeniem, przed upływem terminu ważności.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

ELPEN Pharmaceutical Co. Inc.
95 Marathonos Ave., 19009, Pikermi, Attica,
Grecja

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr:

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

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

