

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Tiotropiu Mylan 18 micrograme pulbere de inhalat, capsulă

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare capsulă conține bromură de tiotropiu anhidră 21,7 micrograme echivalentă cu tiotropiu 18 micrograme.

Doza eliberată (doza care se eliberează prin piesa bucală a dispozitivului NeumoHaler) este de 12 micrograme tiotropiu.

Excipienți cu efect cunoscut

Fiecare capsulă conține lactoză anhidră 5,5 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Pulbere de inhalat, capsulă.

Capsule de culoare albă sau aproape albă care conțin pulbere de inhalat de culoare albă sau aproape albă, inscripționate cu cerneală neagră cu T18 pe capac.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Tiotropiul este indicat ca bronhodilatator în tratamentul de întreținere pentru ameliorarea simptomelor la pacienții cu bronhopneumopatie cronică obstructivă (BPCO).

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Medicamentul este destinat a fi utilizat numai prin inhalare.

Doza de bromură de tiotropiu recomandată se administrează prin inhalarea conținutului unei capsule, o dată pe zi, zilnic, utilizând dispozitivul de inhalare NeumoHaler, în același moment al zilei.

Nu trebuie depășită doza recomandată.

Capsulele de bromură de tiotropiu sunt numai pentru inhalare și nu pentru administrare orală.

Capsula de bromură de tiotropiu nu trebuie înghițită.

Bromura de tiotropiu trebuie inhalată numai cu ajutorul dispozitivului NeumoHaler.

Grupe speciale de pacienți

Pacienții vârstnici pot utiliza bromura de tiotropiu în doza recomandată.

Pacienții cu insuficiență renală pot utiliza bromura de tiotropiu în doza recomandată. Pentru administrarea la pacienții cu insuficiență renală moderată până la severă (clearance-ul creatininei ≤ 50 ml/minut) vezi pct 4.4 și pct. 5.2.

Pacienții cu insuficiență hepatică pot utiliza bromura de tiotropiu în doza recomandată (vezi pct. 5.2).

Copii și adolescenți

BPCO

Nu există date relevante referitoare la administrarea la copii și adolescenți (cu vârsta sub 18 ani) pentru indicația formulată la pct 4.1.

Fibroză chistică

Siguranța și eficacitatea Tiotropiu Mylan 18 micrograme la copii și adolescenți nu au fost încă stabilite. Nu sunt date disponibile.

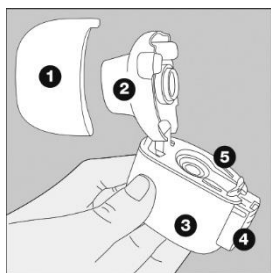
Mod de administrare

Pentru a asigura administrarea corectă a medicamentului de către pacient, acesta trebuie instruit de către medic sau de un alt profesionist în domeniul sănătății asupra modului de utilizare a inhalatorului.

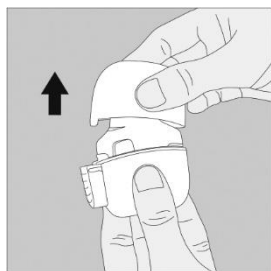
Instrucțiuni privind manipularea și administrarea medicamentului:

Pacientul trebuie să urmeze cu atenție instrucțiunile medicului privind utilizarea Tiotropiu Mylan. Dispozitivul NeumoHaler a fost special conceput pentru Tiotropiu Mylan. Nu trebuie utilizat pentru administrarea niciunui alt medicament. Dispozitivul NeumoHaler se poate utiliza pentru administrarea medicamentului din această cutie (timp de cel mult 3 luni).

Dispozitivul NeumoHaler



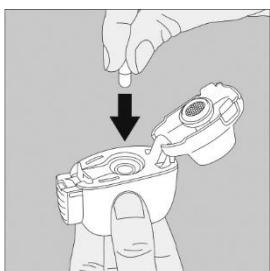
- 1 Capacul de protecție împotriva prafului
- 2 Piesa bucală
- 3 Baza
- 4 Dispozitivul pentru perforare
- 5 Camera centrală



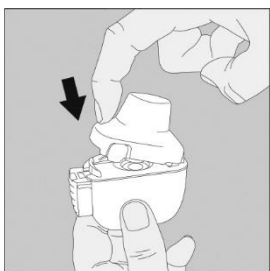
1. Se îndepărtează capacul de protecție împotriva prafului. Se verifică ca niciun obiect străin să nu fie prezent în canalul de inhalare



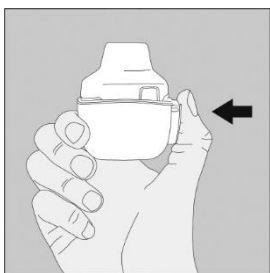
2. Se deschide piesa bucală trăgând-o în sus, în timp ce se apasă cele două liniuțe.



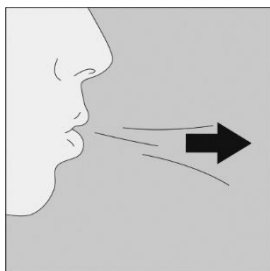
3. Se scoate o capsulă Tiotropiu Mylan din blister (numai imediat înainte de administrare, a se vedea instrucțiunile de manipulare a blisterului de la sfârșitul acestor instrucțiuni) și se pune în camera centrală a dispozitivului Neumohaler, așa cum se arată în imagine. Nu are importanță modul în care capsula este pusă în cameră. Nu se așează niciodată capsula direct în piesa bucală.



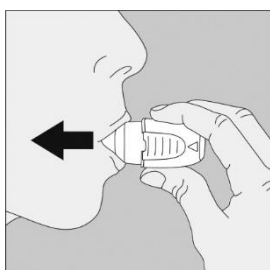
4. Se închide bine piesa bucală, până se aude un clic.



5. Se ține dispozitivul NeumoHaler cu piesa bucală în sus și se apasă până la capăt dispozitivul de perforare, doar o singură dată, apoi se eliberează. Astfel se perforază capsula și se permite administrarea medicamentului în momentul inspirului.

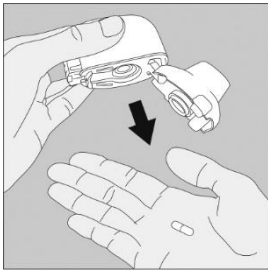


6. Pacientul trebuie să expire complet. Important: Pacientul trebuie să evite expirarea în piesa bucală.



7. Se introduce piesa bucală a dispozitivului NeumoHaler în cavitatea bucală și pacientul trebuie să strângă ferm buzele în jurul acesteia. Pacientul își va menține capul în poziție verticală și va inspira încet și profund, dar suficient de puternic pentru a auzi sau simți capsula vibrând. Se continuă inspirul până ce plămâni sunt plini cu aer; apoi pacientul își ține respirația cât mai mult posibil și, în același timp, scoate dispozitivul NeumoHaler din cavitatea bucală. Se reia respirația normală.

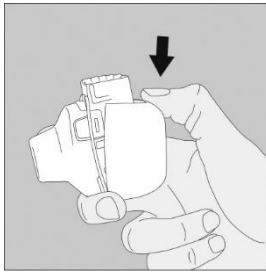
Se repetă etapele 6 și 7 încă o dată, până la golirea completă a capsulei.



8. Se deschide din nou piesa bucală. Se îndepărtează capsula utilizată și se aruncă. Se închide piesa bucală și se pune la loc capacul de protecție împotriva prafului. Se va asigura faptul că capacul de protecție împotriva prafului este închis corespunzător.

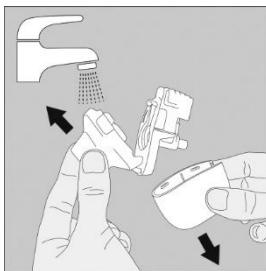
Curățarea dispozitivului NeumoHaler

Dispozitivul NeumoHaler se curăță o dată pe lună.



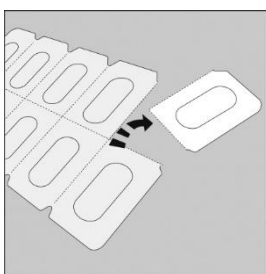
1. Se deschide capacul de protecție împotriva prafului și piesa bucală.

Apoi, se deschide baza prin apăsarea în jos cu degetul mare a triunghiului inscripționat sub butonul de perforare, precum se arată în imagine.

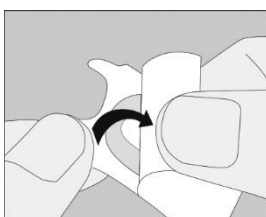


2. Se curăță întregul dispozitiv cu apă caldă, pentru îndepărtarea oricărei urme de pulbere. Se șterge dispozitivul NeumoHaler bine, tamponând excesul de apă cu un șervețel din hârtie și apoi se lasă să se usuce la aer, fără reasamblarea acestor componente. Uscarea durează 24 ore; prin urmare, dispozitivul trebuie curățat imediat după ce a fost utilizat, pentru a fi pregătit pentru următoarea administrare. La nevoie, exteriorul piesei bucale poate fi curățat cu o bucată de pânză umedă, dar nu în exces.

Manipularea blisterului:

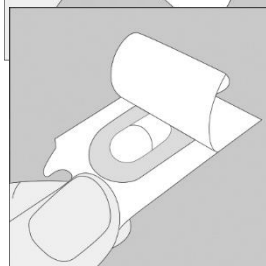


1. Se separă cele două porțiuni ale blisterului prin rupere de-a lungul zonei perforate.



2. Se îndepărtează folia din spatele blisterului până ce capsula devine vizibilă în întregime.

Nu se împinge capsula prin folie.



3. Capsulele trebuie păstrate întotdeauna în blister și scoase numai imediat înainte de utilizare. Capsula se scoate din blister cu mâinile uscate.

A nu se înghiți capsula.

Capsulele Tiotropiu Mylan conțin numai o cantitate mică de pulbere și, ca urmare, capsula este umplută doar parțial.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1 sau la atropină sau medicamente înrudite, cum sunt ipratropiu sau oxitropiu.

4.4. Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Bromura de tiotropiu ca bronhodilatator indicat în tratamentul de întreținere, cu administrare o dată pe zi, nu trebuie administrată pentru tratamentul inițial al episoadelor acute de bronhospasm, adică în tratamentul de urgență.

După administrarea pulberii de inhalat conținând bromură de tiotropiu pot să apară reacții de hipersensibilitate imediată.

Având în vedere efectele sale anticolinergice, bromura de tiotropiu trebuie utilizată cu precauție la pacienții cu glaucom cu unghi îngust, hipertrofie de prostată sau obstrucție la nivelul colului vezicii urinare (vezi pct. 4.8).

Medicamentele administrate inhalator pot determina bronhospasm indus prin inhalare.

Bromura de tiotropiu trebuie utilizată cu precauție la pacienții cu infarct miocardic recent <6 luni; la pacienții cu orice aritmie cardiacă instabilă sau care pune viața în pericol sau aritmie cardiacă care necesită intervenție sau la pacienții cu o schimbare în tratamentul medicamentos în ultimul an; spitalizare pentru o insuficiență cardiacă (clasa NYHA III sau IV), în cursul anului trecut. Acești pacienți au fost excluși din studiile clinice și aceste condiții pot fi afectate de mecanismul anticolinergic de acțiune.

Deoarece concentrația plasmatică crește odată cu scăderea funcției renale, la pacienții cu insuficiență renală moderată până la severă (clearance al creatininei ≤ 50 ml/minut) bromura de tiotropiu trebuie administrată numai dacă beneficiul terapeutic așteptat depășește riscul potențial. Nu există experiență pe termen lung la pacienții cu insuficiență renală severă (vezi pct. 5.2).

Pacienții trebuie atenționați să evite pulverizarea medicamentului în ochi. Aceștia trebuie informați că acest lucru poate precipita sau agrava glaucomul cu unghi îngust, poate determina durere sau disconfort ocular, vedere încețoșată temporar, halouri vizuale sau imagini colorate asociate cu înroșire a ochilor, secundară congestiei conjunctivale și edemului cornean. La apariția oricărei asocieri ale acestor simptome oculare, pacienții trebuie să întrerupă administrarea de bromură de tiotropiu și să se adreseze imediat unui medic specialist.

Xerostomia, care a fost observată în cursul tratamentului cu anticolinergice, poate fi asociată în cazul tratamentului de lungă durată cu carii dentare.

Bromura de tiotropiu nu trebuie utilizată mai frecvent de o dată pe zi (vezi pct. 4.9).

Tiotropiu Mylan capsule conține lactoză anhidră 5,5 mg. Această cantitate nu produce, în mod normal, probleme la pacienții cu intoleranță la lactoză. Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit total de lactază sau la sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Deși nu s-au efectuat studii specifice privind interacțiunile medicamentoase, pulberea de inhalat conținând bromură de tiotropiu a fost utilizată concomitent cu alte medicamente, fără dovada clinică a

interacțiunilor medicamentoase. Aceste medicamente includ bronhodilatatoare simpatomimetice, metilxantine și corticosterioizi administrați pe cale orală sau inhalatorie, utilizate în general în tratamentul BPCO.

Adminstrarea bromurii de tiotropiu concomitent cu alte medicamente conținând anticolinergice nu a fost studiată și, ca urmare, nu este recomandată.

Nu s-a constatat că utilizarea beta-agoniștilor cu acțiune lungă (BAAL) sau a corticosterioizilor inhalatori (CSI) influențează expunerea la tiotropiu.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Există un număr limitat de date privind utilizarea de tiotropiu la femeile gravide. Studiile la animale nu au indicat efecte dăunătoare directe sau indirecte asupra toxicității funcției de reproducere, la doze relevante din punct de vedere clinic (vezi pct. 5.3). Ca măsură de precauție, este de preferat să se evite utilizarea Tiotropiu Mylan în timpul sarcinii.

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă bromura de tiotropiu se excretă în laptele uman. Deși studiile la rozătoare au demonstrat că bromura de tiotropiu se excretă în lapte numai în cantități mici, nu se recomandă utilizarea Tiotropiu Mylan în timpul alăptării.

Bromura de tiotropiu este un compus cu acțiune de lungă durată. Decizia de a continua/întrerupe tratamentul sau de a continua/întrerupe alăptarea în timpul administrării Tiotropiu Mylan, trebuie luată ținând cont de beneficiul alăptării sugarului și beneficiul administrării Tiotropiu Mylan la femeie.

Fertilitatea

Nu sunt disponibile date privind efectul tiotropiului asupra fertilității. Un studiu non-clinic efectuat cu tiotropiu nu a indicat nicio reacție adversă referitoare la fertilitate (vezi pct. 5.3).

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Nu s-au efectuat studii privind efectele asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. Amețelile, vederea încețoșată sau cefaleea care pot să apară, pot influența capacitatea de a conduce vehicule și de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Multe dintre reacțiile adverse enumerate pot fi atribuite efectelor anticolinergice ale tiotropiului.

Lista reacțiilor adverse în format tabelar

Frecvențele de apariție atribuite reacțiilor adverse enumerate mai jos se bazează pe incidențele primare ale reacțiilor adverse la medicament (adică evenimente atribuite tiotropiu) observate în grupul tratat cu tiotropiu (9647 pacienți) pe baza datelor colectate din 28 studii clinice controlate cu placebo, cu o durată de tratament variind de la patru săptămâni până la patru ani.

Frecvențele sunt definite utilizând următoarea convenție:

Foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$); mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$); rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$); foarte rare ($< 1/10000$), cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

Clasificare pe aparate, sisteme, organe /	Frecvență
---	-----------

Convenția MedDRA privind termenii utilizați	
<u>Tulburări metabolice și de nutriție</u>	
Deshidratare	Cu frecvență necunoscută
<u>Tulburări ale sistemului nervos</u>	
Amețeli	Mai puțin frecvente
Cefalee	Mai puțin frecvente
Disgeuzie	Mai puțin frecvente
Insomnie	Rare
<u>Tulburări oculare</u>	
Vedere încețoșată	Mai puțin frecvente
Glaucom	Rare
Tensiune intraoculară crescută	Rare
<u>Tulburări cardiace</u>	
Fibrilație atrială	Mai puțin frecvente
Tahicardie supraventriculară	Rare
Tahicardie	Rare
Palpitații	Rare
<u>Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale</u>	
Faringită	Mai puțin frecvente
Disfonie	Mai puțin frecvente
Tuse	Mai puțin frecvente
Bronhospasm	Rare
Epistaxis	Rare
Laringită	Rare
Sinuzită	Rare
<u>Tulburări gastrointestinale</u>	
Xerostomie	Frecvente
Boală de reflux gastroesofagian	Mai puțin frecvente
Constipație	Mai puțin frecvente
Candidoză orofaringiană	Mai puțin frecvente
Obstrucție intestinală, incluzând ileus paralytic	Rare
Gingivită	Rare

Glosită	Rare
Disfagie	Rare
Stomatită	Rare
Greață	Rare
Carii dentare	Cu frecvență necunoscută
<u>Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat, Tulburări ale sistemului imunitar:</u>	
Erupție cutanată tranzitorie	Mai puțin frecvente
Urticarie	Rare
Prurit	Rare
Hipersensibilitate (inclusiv reacții de hipersensibilitate imediată)	Rare
Angioedem	Rare
Reacție anafilactică	Rare
Infecții cutanate, ulcere cutanate	Cu frecvență necunoscută
Xerodermie	Cu frecvență necunoscută
<u>Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv</u>	
Articulații inflamate	Cu frecvență necunoscută
<u>Tulburări renale și ale căilor urinare</u>	
Disurie	Mai puțin frecvente
Retenție urinară	Mai puțin frecvente
Infecția tractului urinar	Rare

Descrierea reacțiilor adverse selectate

În studii clinice controlate, cele mai frecvent observate reacții adverse au fost reacțiile adverse de tip anticolinergic, precum xerostomie, care a apărut la aproximativ 4% dintre pacienți.

În 28 studii clinice, xerostomia a determinat întreruperea tratamentului la 18 din 9647 pacienți tratați cu tiotropiu (0,2%).

Reacțiile adverse grave atribuite efectelor anticolinergice, includ glaucom, constipație și obstrucție intestinală, incluzând ileus paralytic, precum și retenție urinară.

Alte grupe speciale de pacienți

Odată cu înaintarea în vârstă poate să apară o creștere a incidenței efectelor anticolinergice.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată la:
Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România
Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1
București 011478 - RO
e-mail: adr@anm.ro
Website: www.anm.ro

4.9 Supradozaj

Dozele mari de bromură de tiotropiu pot determina semne și simptome anticolinergice.

Cu toate acestea, nu au existat reacții adverse anticolinergice sistemice după inhalarea unei doze unice de până la 340 micrograme bromură de tiotropiu de către voluntarii sănătoși. În plus, exceptând xerostomia, la voluntarii sănătoși nu s-au observat alte reacții adverse relevante în cazul inhalării de doze de până la 170 micrograme bromură de tiotropiu o dată pe zi, timp de 7 zile. Într-un studiu cu doze repetate efectuat la pacienți cu BPCO tratați cu o doză maximă zilnică de 43 micrograme bromură de tiotropiu timp de patru săptămâni, nu s-au observat reacții adverse semnificative.

Intoxicația acută prin ingestia accidentală a capsulelor de bromură de tiotropiu este puțin probabilă, datorită biodisponibilității mici după administrare pe cale orală.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1. Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Alte medicamente pentru tratamentul bolilor obstructive ale căilor respiratorii, inhalatorii, anticolinergice, codul ATC: R03BB04.

Mecanism de acțiune

Bromura de tiotropiu este un antagonist specific al receptorilor muscarinici, cu acțiune de lungă durată, numit adesea în medicina clinică anticolinergic. Prin legarea de receptorii muscarinici din musculatura netedă de la nivelul bronhiilor, bromura de tiotropiu inhibă efectele colinergice (bronhoconstrictoare) ale acetilcolinei, eliberată din terminațiile parasimpatice. Are o afinitate similară pentru subtipurile de receptori muscarinici M_1 - M_5 . La nivelul căilor respiratorii, bromura de tiotropiu antagonizează competitiv și reversibil receptorii M_3 , determinând relaxare musculară. Efectul este dependent de doză și durează mai mult de 24 ore. Durata lungă a efectului este probabil datorată deplasării sale foarte lente de pe receptorii M_3 , dovedind un timp de înjumătățire prin disociere semnificativ mai lung decât al ipratropiului. Fiind un compus cuaternar de amoniu anticolinergic, după administrare pe cale inhalatorie bromura de tiotropiu are acțiune locală (bronho-) selectivă, demonstrând un interval terapeutic acceptabil înaintea apariției posibilelor efecte anticolinergice sistemice.

Efecte farmacodinamice

Efectul bronhodilatator este în principal un efect local (la nivelul căilor respiratorii), nu unul sistemic. Deplasarea de pe receptorii M_2 este mai rapidă decât de pe receptorii M_3 , ceea ce evidențiază în studiile funcționale *in vitro* selectivitatea (controlată cinetic) de subtip facilitată, mai mare pentru M_3 față de M_2 . Potența mare și deplasarea lentă de pe receptori se corelează clinic cu efectul bronhodilatator semnificativ și de lungă durată la pacienții cu BPCO.

Electrofiziologie cardiacă

Electrofiziologie: într-un studiu care a urmărit modificările intervalului QT, efectuat la 53 voluntari sănătoși, administrarea de bromură de tiotropiu 18 micrograme, respectiv 54 micrograme (adică de 3 ori doza terapeutică) timp de 12 zile nu a prelungit semnificativ intervalul QT pe ECG.

Eficacitate și siguranță clinică

Programul de dezvoltare clinică a inclus patru studii cu durată de un an și două studii cu durată de șase luni, randomizate, dublu-orb, care au inclus 2663 pacienți (1308 pacienți tratați cu bromură de tiotropiu). Programul de un an a constatat în două studii controlate cu placebo și două studii controlate cu comparator activ (ipratropiu). Cele două studii cu durată de șase luni au fost controlate, cu salmeterol și placebo. Aceste studii au inclus evaluarea funcției pulmonare, dispneei, exacerbărilor și a calității vieții, raportată la starea de sănătate.

Funcție pulmonară

Administrarea de bromură de tiotropiu o dată pe zi, a îmbunătățit semnificativ funcția pulmonară (volum expirator maxim pe secundă-VEMS și capacitatea vitală maximă-CVM) în decurs de 30 minute după prima doză, îmbunătățire care s-a menținut 24 ore. Starea de echilibru farmacodinamic a fost atinsă după o săptămână, efectul bronhodilatator maxim fiind observat în cea de-a treia zi. Bromura de tiotropiu a îmbunătățit semnificativ PEFr (debitul expirator maxim) dimineața și seara, determinat după datele înscrise în fișa zilnică a pacientului. Efectele bronhodilatatoare ale bromurii de tiotropiu s-au menținut pe o perioadă de un an de administrare, fără a se evidenția instalarea toleranței.

Un studiu clinic randomizat, controlat cu placebo, care a inclus 105 pacienți cu BPCO, a demonstrat că efectul bronhodilatator s-a menținut pe durata intervalului de 24 ore comparativ cu placebo, indiferent dacă medicamentul a fost administrat dimineața sau seara.

Studii clinice (până la 12 luni)

Dispnee, Toleranță la efort

Bromura de tiotropiu a ameliorat semnificativ dispneea (evaluată utilizând Indicele de evaluare a dispneei de tranziție). Această ameliorare s-a menținut pe durata perioadei de tratament. Efectul ameliorării dispneei asupra toleranței la efort a fost investigat în cadrul a două studii randomizate, dublu-orb, controlate cu placebo, la 433 pacienți cu BPCO moderată până la severă. În aceste studii, după șase săptămâni de tratament cu tiotropiu rezistența la efort limitată de simptome în timpul testelor de efort la 75% din capacitatea de efort maximă a fost ameliorată semnificativ cu 19,7% (studiul A) și, respectiv cu 28,3% (studiul B), comparativ cu placebo.

Calitatea vieții pacientului raportată la starea de sănătate

Într-un studiu clinic cu durată de 9 luni, randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo care a inclus 492 pacienți, tiotropiu a îmbunătățit calitatea vieții raportată la starea de sănătate, evaluată pe baza scorului total al chestionarului St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ). Procentul pacienților tratați cu tiotropiu care au atins un nivel semnificativ de ameliorare a scorului total SGRQ (adică > 4 unități) a fost cu 10,9 mai mare comparativ cu placebo (59,1% dintre pacienții tratați cu tiotropiu comparativ cu 48,2% dintre pacienții la care s-a administrat placebo (p=0,029). Diferența medie între grupuri a fost de 4,19 unități (p=0,001; interval de siguranță: 1,69 – 6,68). Ameliorarea scorului SGRQ a fost de 8,19 unități pentru subdomeniul „simptome”, de 3,91 unități pentru subdomeniul „activitate” și 3,61 unități pentru „impactul asupra activității cotidiene”. Ameliorarea pentru toate aceste subdomenii individuale a fost semnificativă din punct de vedere statistic.

Exacerbări ale BPCO

Într-un studiu randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo care a inclus 1829 pacienți cu BPCO moderat până la sever, bromura de tiotropium a redus semnificativ statistic proporția pacienților care au manifestat exacerbări ale BPCO (32,2% până la 27,8%) și a redus semnificativ statistic numărul cazurilor de exacerbări cu 19% (1,05 până la 0,85 evenimente/pacient și an de expunere). În plus,

7,0% dintre pacienții tratați cu bromură de tiotropiu și 9,5% dintre pacienții la care s-a administrat placebo au fost spitalizați din cauza unei exacerbări a BPCO ($p=0,056$). Numărul spitalizărilor datorate BPCO a fost redus cu 30% (0,25 până la 0,18 evenimente/pacient și an de expunere). Un studiu clinic randomizat, dublu-orb, cu mascarea formei farmaceutice, cu grupuri paralele, cu durata de 1 an, a comparat efectul a 18 micrograme tiotropiu administrat o dată pe zi cu cel al 50 mg de salmeterol HFA pMDI administrat de două ori pe zi în incidența exacerbărilor severe și moderate la 7376 pacienți cu BPCO și istoric al exacerbărilor în anul precedent .

Tabel 1: Sumarul criteriilor finale de evaluare cu privire la exacerbări

Criteriu final de evaluare	Tiotropiu 18 micrograme N = 3,707	Salmeterol 50 micrograme (HFA pMDI) N = 3,669	Rată (95% CI)	Valoarea-p
Timp (zile) până la prima exacerbare †	187	145	0,83 (0,77 – 0,90)	<0,001
Timp (zile) până la prima exacerbare gravă (cu spitalizare) §	-	-	0,72 (0,61 – 0,85)	<0,001
Pacienți cu ≥ 1 exacerbări, n (%)*	1277 (34,4)	1414 (38,5)	0,90 (0,85 – 0,95)	<0,001
Pacienți cu ≥ 1 exacerbări grave (cu spitalizare), n (%)*	262 (7,1)	336 (9,2)	0,77 (0,66 – 0,89)	<0,001

† Timpul (zile) se referă la prima quartilă de pacienți. Analiza timpului până la eveniment s-a efectuat folosind modelul Cox de regresie proporțională a hazardului, iar ca și covariabile de centru și de tratament (cumulativ); raportul se referă la rata de hazard/risc.

§ Analiza timpului până la eveniment s-a efectuat folosind modelul Cox de regresie proporțională a hazardului, iar ca și covariabile de centru și de tratament (cumulativ); raport se referă la raportul de hazard. Timpul (zile) referitor la prima quartila de pacienți nu s-a putut calcula, deoarece proporția pacienților cu exacerbări severe a fost prea mică.

* Numărul de pacienți la care s-a produs evenimentul a fost analizat folosind testul stratificat Cochran-Mantel-Haenszel pe centre cumulative; raportul se referă la raportul de hazard.

Comparativ cu salmeterol, tiotropiu a prelungit timpul până la prima exacerbare (187 zile vs 145 zile), cu o reducere de 17% a riscului (raport hazard 0,83; interval de încredere 95% de la 0,77 la 0,90; $P<0,001$). De asemenea, tiotropiu a prelungit timpul până la prima exacerbare severă (cu spitalizare) (raport hazard 0,72; interval de încredere 95% de la 0,61 la 0,85; $P<0,001$).

Studii de lungă durată (mai lungi de 1 an și până la 4 ani)

Într-un studiu clinic cu durata de 4 ani, randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo care a inclus 5993 pacienți randomizați (3006 pacienți la care s-a administrat placebo și 2987 pacienți tratați cu tiotropiu), îmbunătățirea valorilor VEMS prin administrarea tiotropiu, comparativ cu placebo, s-a menținut pe parcursul celor 4 ani. Un procent mai mare de pacienți nu au ieșit din studiu ≥ 45 luni în grupul tratat cu tiotropiu, comparativ cu grupul la care s-a administrat placebo (63,8% față de 55,4%, $p < 0,001$). Rata anuală de declin a VEMS comparativ cu placebo a fost similară între pacienții tratați cu tiotropiu și cei la care s-a administrat placebo. În timpul tratamentului, riscul de deces a fost redus cu 16%. Mortalitatea a fost de 4,79 la 100 pacient/ani expunere în grupul la care s-a administrat placebo comparativ cu 4,10 la 100 pacient/ani la grupul tratat cu tiotropiu (riscul relativ (tiotropiu/placebo) = 0,84, ÎI 95% = 0,73, 0,97). Tratamentul cu tiotropiu a redus riscul de insuficiență respiratorie (așa

precum rezultă din raportările reacțiilor adverse) cu 19% (2,09 comparativ cu 1,68 cazuri la 100 pacient/ani, riscul relativ (tiotropiu/placebo) = 0,81, Î 95% = 0,65, 0,999).

Studiu cu tiotropiu controlat activ

Un studiu randomizat pe termen lung, la scară mare, dublu-orb, controlat activ, cu o perioadă de observație de până la 3 ani, a fost efectuat pentru a compara eficacitatea și siguranța la bromură de tiotropiu pulbere de inhalat și bromură de tiotropiu pufuri soluție pentru inhalat (5694 pacienții care au primit bromură de tiotropiu pulbere de inhalat; 5711 pacienți care au primit tiotropiu pufuri soluție pentru inhalat). Obiectivele primare au fost timpul până la prima exacerbare BPCO, timp pentru mortalitatea de orice cauză și într-un sub-studiu (906 de pacienți) pentru determinarea FEV1 (pre-doza).

Timpul până la prima exacerbare a BPCO a fost similară numeric în timpul studiului la bromură de tiotropiu pulbere de inhalat și tiotropiu pufuri soluție pentru inhalat (risc relativ (tiotropiu pulbere de inhalat / tiotropiu pufuri soluție pentru inhalat), 1,02, cu un Î de 95% din 0,97-1,08). Numărul median de zile de la prima exacerbare a BPCO a fost de 719 zile pentru tiotropiu pulbere de inhalat și 756 zile pentru tiotropiu pufuri soluție pentru inhalat.

Efectul bronhodilatator la tiotropiu pulbere de inhalat a fost menținut timp de peste 120 săptămâni, și a fost similar cu cel pentru tiotropiu pufuri soluție pentru inhalat. Diferența medie a valorii FEV1 pentru tiotropiu pulbere de inhalat comparativ cu tiotropiu pufuri soluție pentru inhalat a fost -0,010 L (95% Î -0,018 până la 0,038 ml).

În studiul efectuat după punerea pe piață, care a comparat tiotropiu pulbere de inhalat și tiotropiu pufuri soluție pentru inhalat, mortalitatea de orice cauză, inclusiv monitorizarea ulterioară a evoluției stării vitale a fost similară în timpul studiului cu tiotropiu pulbere de inhalat și tiotropiu pufuri soluție pentru inhalat (rata de risc (tiotropiu pulbere de inhalat / tiotropiu pufuri soluție pentru inhalat) 1,04, cu un Î 95% de 0,91-1,19).

Copii și adolescenți

Agencia Europeană a Medicamentului a acordat o derogare de la obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu bromură de tiotropiu la toate subgrupele de copii și adolescenți în BPCO și fibroză chistică (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

a) Informații generale

Bromura de tiotropiu este un compus cuaternar de amoniu non-chiral, puțin solubil în apă. Bromura de tiotropiu se administrează pe cale inhalatorie sub formă de pulbere uscată. În general, în cazul administrării pe cale inhalatorie, cea mai mare parte a dozei eliberate se depune în tractul gastrointestinal și, într-o mai mică măsură, în organul țintă - plămânul. Multe dintre datele de farmacocinetică descrise mai jos au fost obținute la doze mai mari decât cele terapeutice.

b) Caracteristici generale ale substanței active după administrarea medicamentului

Absorbție: După inhalarea pulberii uscate de către voluntari sănătoși, biodisponibilitatea absolută, de 19,5% sugerează faptul că fracțiunea care ajunge în plămân are biodisponibilitate mare. Soluțiile orale de bromură de tiotropiu au o biodisponibilitate absolută de 2-3%. Concentrațiile plasmatice maxime de bromură de tiotropiu au fost observate la 5-7 minute după inhalare.

La starea de echilibru, concentrațiile plasmatice maxime de tiotropiu la pacienții cu BPCO au fost de 12,9 pg/ml și au scăzut rapid, după un mod cu multiple compartimente. Concentrațiile plasmatice minime la starea de echilibru a fost 1.71 pg/ml. Expunerea sistemică după inhalarea de tiotropiu prin

dispozitivul de inhalat pulbere uscată a fost similară cu tiotropiul inhalat prin dispozitivul de inhalat pufuri de soluție.

Distribuție: Tiotropiul se leagă de proteinele plasmatică în proporție de 72% și prezintă un volum aparent de distribuție de 32 l/kg. Nu se cunosc concentrațiile locale în plămân, dar având în vedere calea de administrare, se așteaptă concentrații mult mai mari în plămân. Studiile efectuate la șobolan au arătat că bromura de tiotropiu nu traversează bariera hematoencefalică într-o proporție semnificativă.

Metabolizare: Bromura de tiotropiu se metabolizează în proporție mică. Acest lucru este dovedit de excreția prin urină în proporție de 74% sub formă de substanță nemetabolizată, după administrarea intravenoasă a unei doze la voluntari sănătoși tineri. Esterul bromurii de tiotropiu este clivat neenzimatic, rezultând un alcool (alcoolul N-metilscofină) și un acid (acidul ditienilglicolic), compuși inactivi pe receptorii muscarinici. Studiile *in vitro* pe microzomi hepatici umani și pe hepatocite umane sugerează că o parte din medicament (< 20% din doza administrată intravenos) este metabolizată prin oxidare dependentă de citocromul P450 (CYP) și conjugare ulterioară cu glutatoin într-o varietate de metaboliți de Fază II.

Studii *in vitro* pe microzomi hepatici umani demonstrează: calea de metabolizare enzimatică poate fi inhibată de inhibitorii CYP 2D6 (și 3A4), chinidină, ketoconazol și gestoden. Astfel, CYP 2D6 și 3A4 sunt implicate în calea metabolică care este responsabilă pentru eliminarea unei părți mai mici din doză. Chiar în concentrații mai mari decât cele terapeutice, bromura de tiotropiu nu inhibă CYP 1A1, 1A2, 2B6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 sau 3A din microzomii hepatici umani.

Eliminare: Timpul efectiv de înjumătățire plasmatică prin eliminare al bromurii de tiotropiu variază între 27-45 ore la pacienții cu BPCO. După administrarea intravenoasă a unei doze la voluntari sănătoși tineri, clearance-ul total a fost de 880 ml/minut. Tiotropiul administrat intravenos se excretă în special prin urină sub formă nemodificată (74%). După inhalarea pulberii uscate de către pacienții cu BPCO la starea de echilibru, excreția urinară reprezintă 7% (1,3 μg) din medicamentul nemodificat timp de 24 ore, restul fiind în principal medicament neabsorbit din intestin și se elimină prin materiile fecale. Clearance-ul renal al tiotropiului depășește clearance-ul creatininei, indicând secreția substanței active în urină. La pacienți cu BPCO, după inhalarea de doze repetate o dată pe zi, starea de echilibru farmacocinetic a fost atinsă după 7 zile, fără acumulări ulterioare.

Linearitate / Non-linearitate: Tiotropiul prezintă o farmacocinetică lineară la doze terapeutice, indiferent de forma farmaceutică utilizată.

c) Caracteristici la pacienți

Pacienți vârstnici: Așa cum este de așteptat în cazul tuturor medicamentelor cu eliminare predominant renală, vârsta înaintată a fost asociată cu un clearance renal scăzut al bromurii de tiotropiu (de la 365 ml/min la pacienții cu BPCO cu vârsta < 65 ani, la 271 ml/minut la pacienții cu BPCO cu vârsta > 65 ani). Aceasta nu a condus la o creștere corespunzătoare a valorilor ASC_{0-4h} sau $C_{max,ss}$.

Pacienți cu insuficiență renală: După administrarea inhalatorie de tiotropiu o dată pe zi la pacienți cu BPCO la starea de echilibru, insuficiența renală ușoară (Cl_{CR} 50-80 ml/minut) a determinat creșterea ușoară a concentrațiilor plasmatică a ASC_{0-6h} (creștere cuprinsă între 1,8-30%) și a valorilor similare $C_{max,ss}$ comparativ cu concentrațiile plasmatică la pacienții cu funcție renală normală (Cl_{CR} >80 ml/minut) după inhalarea de pulbere uscată.

La pacienții cu BPCO cu insuficiență renală moderată până la severă (Cl_{CR} < 50 ml/minut), administrarea intravenoasă de tiotropiu a determinat dublarea expunerii totale (creștere cu 82% a ASC_{0-4h} și creștere cu 52% a C_{max}), prin comparație cu pacienții cu BPCO cu insuficiență renală normală, confirmată de concentrațiile plasmatică după inhalarea de pulbere uscată.

Pacienți cu insuficiență hepatică: Nu este de așteptat ca insuficiența hepatică să aibă influență relevantă asupra farmacocineticii tiotropiului. Tiotropiul se elimină predominant pe cale renală (74%

la voluntarii sănătoși tineri) și prin clivaj simplu neenzimatic al esterilor, rezultând substanțe inactive din punct de vedere farmacologic.

Pacienți japonezi cu BPCO: pe baza studiilor comparative încrucișate, media concentrațiilor plasmatiche maxime de tiotropiu la 10 minute după administrarea la starea de echilibru a fost cu 20% până la 70% mai mare la pacienții japonezi comparativ cu pacienții cu BPCO aparținând rasei albe după inhalarea de tiotropiu, dar nu a existat niciun indiciu de mortalitate mai mare sau de risc cardiac la pacienții japonezi comparativ cu pacienții aparținând rasei albe. Nu sunt disponibile date farmacocinetice suficiente pentru alte etnii sau rase.

Copii și adolescenți: Vezi pct. 4.2

d) Relația farmacocinetică/farmacodinamică

Nu există o relație directă între proprietățile farmacocinetice și cele farmacodinamice.

5.3 Date preclinice de siguranță

Multe dintre efectele observate în studiile specifice farmacologice privind evaluarea siguranței, toxicității cu doze repetate și toxicității asupra funcției de reproducere ar putea fi datorate proprietăților anticolinergice ale bromurii de tiotropiu. În mod specific, la animale s-au observat reducerea consumului de hrană, inhibarea creșterii în greutate, xerostomie și uscăciune a nasului, reducerea secreției lacrimale și salivare, midriază și frecvență cardiacă scăzută. Alte efecte relevante observate în cadrul studiilor privind evaluarea toxicității după doze repetate au fost: iritație ușoară la nivelul căilor respiratorii la șobolan și șoarece, manifestată prin rinită și modificări epiteliale la nivelul cavității nazale și laringelui, și prostatită, precum și depozite proteice și litiazice la nivelul vezicii urinare la șobolan.

Efecte nocive asupra sarcinii, dezvoltării embrionare/fetale, parturii sau dezvoltării postnatale pot fi demonstrate numai la doze toxice materne. Bromura de tiotropiu nu a prezentat efecte teratogene la șobolan și iepure. În cadrul unui studiu extins privind reproducerea și fertilitatea la șobolan, nu a fost observat niciun semn/indiciu referitor la orice reacție adversă asupra fertilității sau performanțelor de împerechere fie a părinților tratați, fie a descendenților lor, indiferent de doză.

După o expunere locală sau sistemică de 5 ori mai mare decât expunerea terapeutică, s-au observat modificări respiratorii (iritație) și urogenitale (prostatită) și toxicitate asupra funcției de reproducere. Studiile privind evaluarea genotoxicității sau potențial carcinogen nu au evidențiat niciun risc special pentru om.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Conținutul capsulei:

Lactoză (care poate conține cantități mici de proteine din lapte)

Învelișul capsulei:

Hipromeloză

Dioxid de titan (E171)

Cerneală neagră

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

2 ani

Aruncați dispozitivul NeumoHaler după finalizarea medicamentelor conținute în această cutie (maxim până la 3 luni).

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A nu se păstra la temperaturi peste 30°C.

A se păstra în ambalajul original pentru a se proteja de umiditate.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Blister exfoliabil din PVC-Al/Al.

NeumoHaler este un dispozitiv de inhalare cu doză unică, realizat din materiale plastice (ABS) și din oțel inoxidabil cu corp și capac verde și un buton alb.

Dimensiunile pachetelor și dispozitivele furnizate:

- Cutie de carton care conține 30 de capsule
- Cutie de carton care conține 60 de capsule
- Cutie de carton care conține 90 de capsule

Dispozitivul NeumoHaler este ambalat/disponibil în fiecare cutie de carton.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Viartis Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart, Dublin 15
DUBLIN, Irlanda

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

11370/2019/01-03

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: Ianuarie 2019

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Noiembrie 2023