

Rezumatul caracteristicilor produsului

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Dilochob 18 micrograme capsule cu pulbere de inhalat

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare capsulă conține bromură de tiotropiu 21,7 micrograme, echivalent cu tiotropiu 18 micrograme. Doza eliberată (doza care se eliberează prin piesa bucală a inhalatorului) este de 10 micrograme tiotropiu.

Excipienți cu efect cunoscut:

Fiecare capsulă conține 5,5 miligrame lactoză monohidrat.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Capsulă cu pulbere de inhalat

Capsule transparente, incolore, mărimea 3, cu dimensiunea de 16 mm și cu „T10” printat pe capsulă.

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 (BPOC).

4.2 Doze și mod de administrareDoze

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 MRX003-T10 DPI (Dry Powder Inhaler), 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 MRX003-T10 DPI.

Grupe speciale de pacienți*Pacienții vârstnici*

Pacienții cu vârsta de 65 de ani și peste pot utiliza bromura de tiotropiu în doza recomandată.

Pacienții cu insuficiență renală

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/min) 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

BPOC

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 Dilocho 18 micrograme, capsule cu pulbere de inhalat la copii și adolescenți nu au fost stabilite. Nu sunt disponibile date.

Mod de administrare

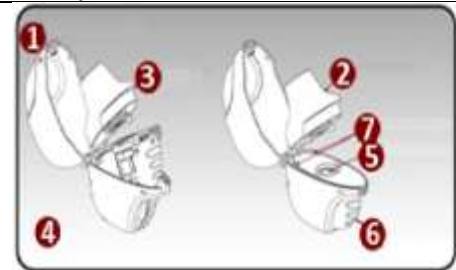
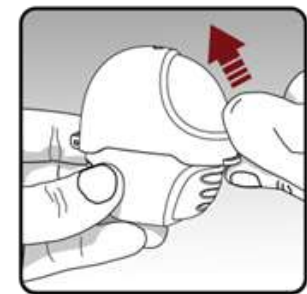
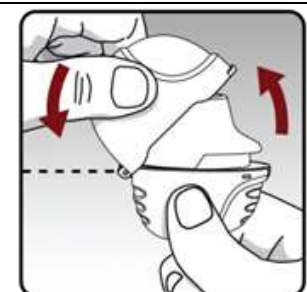
Pentru a asigura administrarea corectă a medicamentului de către pacient, acesta trebuie instruit de către medic sau de un alt profesionist în domeniul sănătății asupra modului de utilizare a inhalatorului.


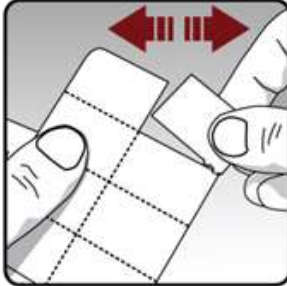



Instrucțiuni privind manipularea și administrarea medicamentului


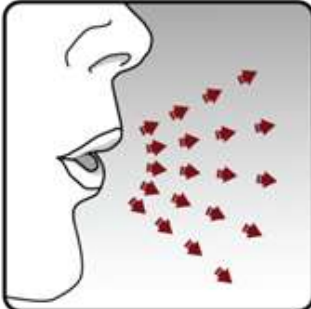

Dispozitivul MRX003-T10 Dry Powder Inhaler este special conceput pentru Dilocho capsule; pacienții nu trebuie să îl utilizeze pentru administrarea niciunui alt medicament.

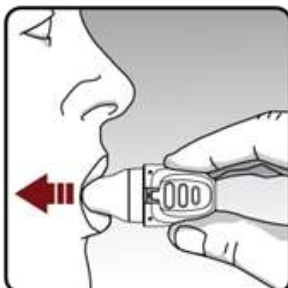
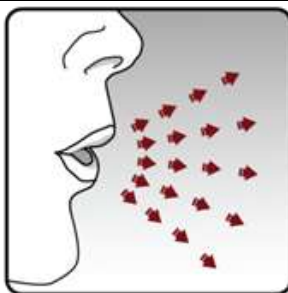
Medicamentul dumneavoastră vine cu Dilocho capsule în ambalaj ce conține blister și un inhalator.

Utilizați noul inhalator furnizat cu medicamentul dumneavoastră.

	<p>Dispozitivul MRX003-T10 Dry Powder Inhaler include:</p> <ul style="list-style-type: none">1 Capacul de protecție împotriva prafului (capac)2 Piesa bucală3 Creasta frontală4 Baza5 Camera centrală6 Butonul pentru perforare7 Orificii de intrare a aerului
<p>Administrarea dozei zilnice complete de medicament necesită 4 pași principali Pasul 1. Deschiderea inhalatorului:</p>	
	<p>Se deschide i capacul de protecție împotriva prafului (capac) ridicând creasta frontală.</p>
	<p>Se trage capacul de protecție împotriva prafului (capac) în sus, departe de bază pentru a expune piesa bucală.</p>

	<p>Se deschide piesa bucală trăgând creasta frontală în sus și departe de bază, astfel încât camera capsulei să fie afișată</p>
<p>Pasul 2. Introducerea capsulei în inhalator:</p>	
	<p>În fiecare zi, se separă numai 1 blister din blisterul principal, rupând de-a lungul liniei perforate.</p>
	<p>Se scoate capsula Dilochob din blister: Nu se taie folia și nu se folosesc instrumente ascuțite pentru a scoate capsula din blister. Se îndoiaie 1 dintre colțurile blisterului cu o săgeată și se separă straturile de folie de aluminiu. Se îndepărtează folia imprimată până când capsula devine vizibilă în întregime. Dacă ați deschis mai mult de 1 blister la aer, capsula suplimentară nu trebuie utilizată și trebuie aruncată.</p>
	<p>Se așează capsula în camera principală a inhalatorului.</p>
	<p>Se închide piesa bucală ferm pe bază până când se aude un clic. Se lasă capacul de protecție împotriva prafului (capac) deschis.</p>
<p>Pasul 3. Perforarea capsulei:</p>	

	<p>Se ține inhalatorul cu piesa bucală îndreptată în sus.</p> <p>Se apasă butonul de perforare o dată complet până când se oprește, apoi se eliberează . Acesta este modul în care se fac găuri în capsulă, astfel încât să se obțină medicamentul atunci când inspirați.</p> <p>Nu se apasă butonul de perforare de mai multe ori.</p> <p>Nu se scutură inhalatorul.</p> <p>Perforarea capsulei poate produce bucăți mici de capsulă. Unele dintre aceste bucăți mici pot trece prin ecranul inhalatorului în gură sau gât atunci când inspirați medicamentul. Asta este normal. Micile bucăți de capsulă nu trebuie să vă facă rău.</p>
<p>Pasul 4. Luând doza zilnică completă (2 inhalări din aceeași capsulă):</p>	
	<p>Expirați complet, golind plămâni de aer.</p> <p>Important: Nu inspirați în inhalator.</p>
	<p>Cu următorul inspir, luați medicamentul:</p> <p>Țineți capul în poziție verticală în timp ce priviți drept înainte.</p> <p>Ridicați inhalatorul către gură în poziție orizontală. Nu blocați orificiile de admisie a aerului. Închideți bine buzele în jurul piesei bucale.</p> <p>Respirați încet și profund până când plămâni vă sunt plini cu aer. Veți auzi și/sau simți capsula vibrând (făcând zgomot).</p> <p>Țineți-vă respirația câteva secunde și, în același timp, se scoate inhalatorul din gură. Respirați din nou în mod normal.</p>

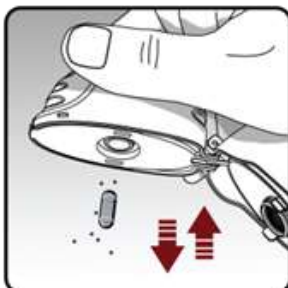


Pentru a obține doza zilnică completă, trebuie să expiră complet și pentru a doua oară: Se plasează inhalatorul în gură înainte de a inspira din aceeași capsulă.

Important: Nu apăsați din nou butonul de perforare.

Amintiți-vă: Pentru a obține doza completă de medicament în fiecare zi, trebuie să respirați de 2 ori din aceeași capsulă. Asigurați-vă că expirați complet de fiecare dată înainte de a inspira din inhalator.

Îngrijirea și depozitarea inhalatorului dumneavoastră:



După ce ați luat doza zilnică, se deschide piesa bucală și se aruncă. capsula uzată fără a o atinge, în coșul de gunoi.

Se îndepărtează bucățile de capsulă sau pulberea acumulate în inhalator, fără a o atinge, întorcându-l cu susul în jos și bateți ușor, dar ferm. Apoi închideți piesa bucală și capacul de protecție împotriva prafului (capac) pentru depozitare.

Nu depozitați capsulele (blistere) de Dilochob și inhalatorul într-un loc umed. Se păstrează întotdeauna Dilochob în blistere sigilate.

Curățați inhalatorul o dată pe lună.

Deschideți capacul de protecție împotriva prafului (capac) și piesa bucală.

Deschideți baza împingând butonul de perforare în sus.

Căutați în camera capsulei bucăți de capsule sau acumulări de pulbere. Dacă sunt vizibile, eliminați-le.

Clătiți inhalatorul cu apă caldă, apăsând butonul de câteva ori, astfel încât camera capsulei și acul de perforare să fie sub apa curentă.


Verificați dacă bucăți din capsule sau acumulările de pulbere sunt eliminate.

Uscați bine inhalatorul eliminând excesul de apă pe un prosop din hârtie. Se uscucă

Uscați la aer după aceea, lăsând capacul de praf, piesa bucală și baza deschise, întinzându-le complet, astfel încât să se usuce complet.

Nu folosiți un uscător de păr pentru a vă usca inhalatorul.

Nu utilizați inhalatorul când este ud. Dacă este necesar, puteți curăța exteriorul piesei bucale cu o cârpă umedă curată.

	<p>Fiecare capsulă Dilochoob conține numai o cantitate mică de pulbere. Aceasta este o doză completă administrată cu două inspirații succesive.</p> <p>Nu deschideți capsula sau este posibil să nu funcționeze.</p>
---	---

Capsulele Dilochoob conțin numai o cantitate mică de pulbere și de aceea 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, de exemplu, 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, de exemplu, 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/min) 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).

Dilochoob capsule conține lactoză. Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit total de lactază sau sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest

medicament. Excipientul lactoză monohidrat poate să conțină mici cantități de proteine din lapte care pot provoca reacții alergice.

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 BPOC.

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

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

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 Dilochob în timpul sarcinii.

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă bromura de tiotropiu se elimină în laptele uman. Deși studiile la rozătoare au demonstrat că bromura de tiotropiu se elimină în lapte numai în cantități mici, nu se recomandă utilizarea Dilochob 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 Dilochob, trebuie luată ținând cont de beneficiul alăptării sugarului și beneficiul administrării Dilochob la femeie.

Fertilitatea

Nu sunt disponibile date privind efectul tiotropium asupra fertilității. Un studiu non-clinic efectuat cu tiotropium 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.

Listă sub formă de tabel a reacțiilor adverse

Frecvențele de apariție atribuite reacțiilor adverse enumerate mai jos se bazează pe incidențele primare ale reacțiilor adverse la medicament (de exemplu, evenimente atribuite tiotropiului) 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.

Frecvența este definită 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 Convenția MedDRA privind termenii utilizați	Frecvență
<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
Tachicardie	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	Cu frecvență necunoscută
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 direct la:

Agencia Națională a Medicamentelor 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 semnificative 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 BPOC 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 M1-M5. La nivelul căilor respiratorii, bromura de tiotropiu antagonizează competitiv și reversibil receptorii M3, 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 M3, 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 M2 este mai rapidă decât de pe receptorii M3, ceea ce evidențiază în studiile funcționale *in vitro* selectivitatea (controlată cinetic) de subtip facilitată, mai mare pentru M3 față de M2. Potența mare și deplasarea lentă de pe receptori se corelează clinic cu efectul bronhodilatator semnificativ și de lungă durată la pacienții cu BPOC.

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 durata de un an și două studii cu durata 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 durata 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 BPOC, 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 BPOC moderată până la severă. În aceste studii, după șase săptămâni de tratament cu Spiriva 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 BPOC

Într-un studiu randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo care a inclus 1829 pacienți cu BPOC moderat până la sever, bromura de tiotropium a redus semnificativ statistic proporția pacienților care au manifestat exacerbări ale BPOC (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 BPOC (p=0,056). Numărul spitalizărilor datorate BPOC 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 durată 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 BPOC și istoric al exacerbărilor în anul precedent.

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

Criteriu final de evaluare	Tiotropium 18 microgram N = 3,707	Salmeterol 50 microgram (HFA pMDI) N = 3,669	Rată (95% ÎI)	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 (%) [*]	1,277 (34,4)	1,414 (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 quartilă de pacienți nu s-a putut calcula, deoarece proporția pacienților cu exacerbări grave 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, Dilochob a prelungit timpul până la prima exacerbare gravă (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 durată 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 Spiriva, 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, $\text{Î} 95\% = 0,73, 0,97$).

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, $\text{Î} 95\% = 0,65, 0,999$).

Copii și adolescenți

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

5.2 Proprietăți farmacocinetice

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.

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 BPOC 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 MRX003-T10] DPI a fost similară cu tiotropiul inhalat prin inhalatorul Respimat.

Distribuție

Tiotropiul se leagă de proteinele plasmatice 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 șobolani au arătat că bromura de tiotropiu nu traversează bariera hematoencefalică într-o proporție semnificativă.

Metabolizare

Gradul de metabolizare este mic. 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-metilscopină) 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 glutatation 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 microzomiile hepatice umane.

Eliminare

Timpul efectiv de înjumătățire plasmatică prin eliminare al bromurii de tiotropiu variază între 27-45 ore la pacienții cu BPOC. După administrarea intravenoasă a unei doze la voluntari sănătoși tineri, clearance-ul total a fost de 880 ml/min. Tiotropiul administrat intravenos se excretă în special prin urină sub formă nemodificată (74%). După inhalarea pulberii uscate de către pacienții cu BPOC 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 BPOC, 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.

Grupe speciale de 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 BPOC cu vârsta < 65 ani, la 271 ml/min la pacienții cu BPOC cu vârsta ≥ 65 ani). Aceasta nu a condus la o creștere corespunzătoare a valorilor ASC_{0-6,ss} sau C_{max,ss}.

Pacienți cu insuficiență renală: După administrarea inhalatorie de tiotropiu o dată pe zi la pacienți cu BPOC la starea de echilibru, insuficiența renală ușoară (ClCR 50-80 ml/min) a determinat creșterea ușoară a concentrațiilor plasmatice a ASC_{0-6,ss} (creștere cuprinsă între 1,8-30%) și a valorilor similare C_{max,ss} comparativ cu concentrațiile plasmatice la pacienții cu funcție renală normală (ClCR >80 ml/min).

La pacienții cu BPOC cu insuficiență renală moderată până la severă (ClCR < 50 ml/min), 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 BPOC cu insuficiență renală normală, confirmată de concentrațiile plasmatice 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.

Sex/Rasă: Pe baza studiilor comparative încrucișate, media concentrațiilor plasmatice 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 BPOC aparținând rasei caucaziene 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 caucaziene. Nu sunt disponibile date farmacocinetice suficiente pentru alte etnii sau rase.

Copii și adolescenți: Vezi pct. 4.2

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 crescută. Alte efecte relevante observate în cadrul studiilor privind evaluarea toxicității după doze repetate au fost: iritație ușoară la nivelul căilor respiratorii la șobolani și șoareci, manifestată prin rinită și modificări epiteliale la nivelul

cavității nazale și laringelui, și prostatită, precum și depozite proteice și litiace la nivelul vezicii urinare la șobolani.

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 șobolani și iepuri. 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 monohidrat (care poate conține cantități mici de proteine din lapte)

Învelișul capsulei

Hipromeloză

Cerneala de imprimare

Soluție concentrată de amoniac (E 527)

Alcool butilic

Etanol anhidru (E 1510)

Oxid negru de fer (E 172)

Alcool izopropilic

Hidroxid de potasiu (E 525)

Propilenglicol (E 1520)

Shellac (E 904)

Apă purificată

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

24 luni

Utilizați capsula imediat după deschiderea blisterului.

Perioada de valabilitate a inhalatorului

Inhalatorul trebuie aruncat cel târziu la 6 luni de la prima utilizare.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A nu se păstra la temperaturi peste 30°C.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Blister perforat detașabil din OPA-PVC-PET/Al a câte 10 capsule. Blistere sunt furnizate într-o cutie de carton cu un inhalator MRX003-T10 Dry Powder inhaler.

Compoziția filmului de formare și a materialului de acoperire sunt:

Formarea straturilor de folie inferioară:

Film OPA, film PVC, folie Al

Straturi de folie:
Film PET, folie Al

Dispozitivul MRX003-T10 DPI (Inhalator de pulbere uscată) este un dispozitiv inhalator de doză unică fabricat din material plastic (acrilonitril butadien stiren [ABS]) și oțel. Are un corp alb cu buton roșu.

Mărimea ambalajelor:

Cutie care conține 30 de capsule (3 blistere) și un inhalator MRX003-T10 Dry Powder inhaler

Cutie care conține 60 de capsule (6 blistere) și un inhalator MRX003-T10 Dry Powder inhaler

Cutie care conține 90 de capsule (9 blistere) și un inhalator MRX003-T10 Dry Powder inhaler

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

Zentiva k.s.

U kabelovny 130, Dolní Měcholupy, 102 37 Praga 10

Republica Cehă

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

13788/2021/01-02-03

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: Martie 2021

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

August 2022