

## REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

### 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Gregal 10 micrograme pulbere de inhalat capsulă

### 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare capsulă conține bromură de tiotropiu 16 micrograme, echivalent cu tiotropiu 13 micrograme. Doza eliberată (doza care se eliberează prin piesa bucală a inhalatorului Zonda) este de 10 micrograme tiotropiu per capsulă.

#### Excipient cu efect cunoscut

Fiecare capsulă conține lactoză monohidrat 18 mg.  
Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICĂ

Capsulă cu pulbere de inhalat.

Capsule incolore și transparente, mărimea 3, care conțin pulbere de culoare albă.

### 4. DATE CLINICE

#### 4.1 Indicații terapeutice

Gregal este indicat ca bronhodilatator în tratamentul de întreținere pentru ameliorarea simptomelor la pacienții cu boală pulmonară obstructivă cronică (BPOC).

Gregal este indicat pentru utilizare la adulți.

#### 4.2 Doze și mod de administrare

##### Doze

Calea de administrare: Administrare inhalatorie.

##### *Doze recomandate*

Adulți cu vârsta de 18 ani și peste:

Inhalarea conținutului **unei** capsule, o dată pe zi, cu ajutorul inhalatorului Zonda.

Inhalarea trebuie să aibă loc în același moment al zilei.

Nu trebuie depășită doza recomandată.

Doza eliberată de o singură capsulă (10 micrograme) este suficientă și reprezintă doza standard pentru tratamentul cu Gregal.

Capsulele Gregal sunt numai pentru administrare prin inhalare; nu trebuie înghițite.

Capsulele Gregal trebuie inhalate numai cu ajutorul inhalatorului Zonda.

##### *Grupe speciale de pacienți*

Pacienții vârstnici pot utiliza bromura de tiotropiu în doza recomandată.  
Pacienții cu insuficiență renală ușoară (clearance-ul creatininei > 50 ml/minut) 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*

Gregal nu trebuie utilizat la copii sau adolescenți cu vârsta sub 18 ani. Siguranța și eficacitatea nu au fost încă stabilite. Nu sunt disponibile date.  
Nu există date relevante referitoare la administrarea bromurii de tiotropiu la copii și adolescenți pentru BPOC.

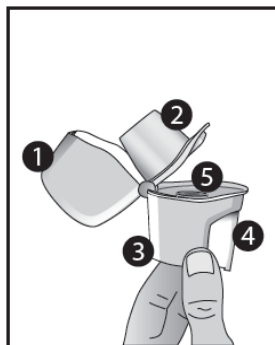
Siguranța și eficacitatea bromurii de tiotropiu în fibroza chistică la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani nu au fost încă stabilite. Nu sunt disponibile date.

#### Mod de administrare/instrucțiuni privind manipularea și administrarea medicamentului

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

Inhalatorul Zonda este special conceput pentru capsulele Gregal; nu trebuie utilizat pentru administrarea niciunui alt medicament. Capsulele Gregal trebuie inhalate numai cu ajutorul inhalatorului Zonda. Pacienții nu trebuie să utilizeze alte inhalatoare pentru administrarea capsulelor Gregal. Recomandați pacientului să urmeze cu atenție instrucțiunile de utilizare din prospect. Pacientul trebuie să fie conștient de imaginile suplimentare din interiorul capacului cutiei, care ilustrează metoda corectă de introducere a capsulei în inhalator. **Instruiți pacientul să nu plaseze NICIODATĂ o capsulă direct în pieșa bucală, pentru a evita riscul sufocării.**

Inhalatorul Zonda trebuie utilizat numai cu flaconul cu capsule care va fi distribuit fie în același ambalaj cu inhalatorul, fie într-un set de ambalaj în care cutia flaconului este separată de cutia inhalatorului. Nu reutilizați inhalatorul pentru un alt flacon cu capsule. Eliminați inhalatorul Zonda după 15 utilizări (dacă a fost utilizat cu un flacon cu 15 capsule) sau după 30 utilizări (dacă a fost utilizat cu un flacon cu 30 capsule).

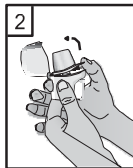


1. Capacul de protecție împotriva prafului
2. Piesa bucală
3. Baza
4. Dispozitivul pentru perforare
5. Camera centrală

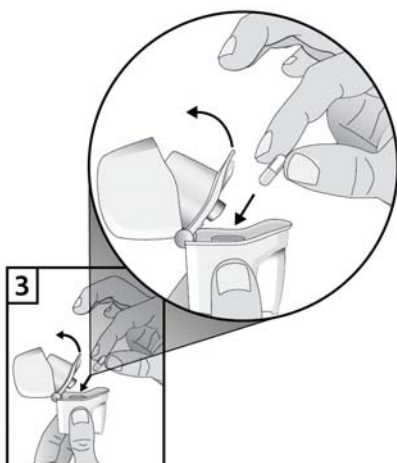
1. Trageți capacul de protecție împotriva prafului, în sus.



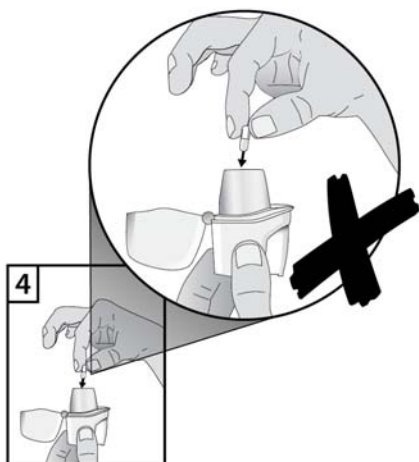
2. Țineți ferm baza inhalatorului și deschideți piesa bucală prin tragerea acesteia în sus, în direcția indicată de săgeată.



3. Scoateți o capsulă Gregal din flacon numai înainte de administrare și închideți flaconul. Plasați capsula în camera centrală aflată la baza inhalatorului. **Nu** păstrați capsula în inhalatorul Zonda.



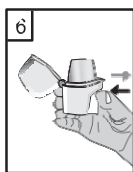
4. **Nu** plasați **NICIODATĂ** o capsulă direct în piesa bucală, pentru a evita riscul sufocării.



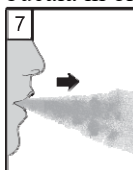
5. Închideți bine piesa bucală până se aude un clic, lăsând deschis capacul de protecție împotriva prafului.



6. Țineți inhalatorul cu piesa bucală în sus și apăsați ferm până la capăt complet dispozitivul de perforare o singură dată și apoi eliberați-l. Astfel se perforază capsula și se permite eliberarea medicamentului pentru inhalare.

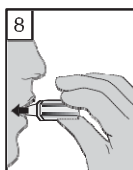


7. Expirați complet. Este important să expirați departe de piesa bucală. Evitați să expirați în piesa bucală în orice moment.

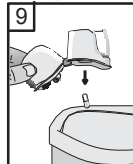


8. Introduceți piesa bucală în gură și mențineți capul în poziție verticală. Strângeți ferm buzele în jurul piesei bucale și inspirați încet și profund, dar suficient de puternic pentru a auzi sau simți capsula vibrând în interiorul camerei centrale.

Țineți respirația cât mai mult posibil și, în același timp, scoateți inhalatorul din gură. Reluați respirația normală. Repetați etapele 7 și 8 încă o dată, până la golirea completă a capsulei.



9. După utilizare, deschideți din nou piesa bucală și îndepărtați capsula utilizată. Închideți piesa bucală și capacul de protecție împotriva prafului în vederea păstrării inhalatorului Zonda.



Capsulele Gregal conțin numai o cantitate mică de pulbere și de aceea capsula este umplută doar parțial.

Dacă este necesar, pacientul poate șterge piesa bucală a inhalatorului Zonda după utilizare folosind o cârpă uscată sau un șervețel.

### 4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă bromură de tiotropiu, atropină sau medicamente înrudite, cum sunt ipratropiu sau oxitropiu sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1, incluzând lactoză monohidrat care conține proteine din lapte.

### 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).

Similar celorlalte terapii administrate inhalator, este posibilă apariția bronhospasmului paradoxal, cu intensificarea imediată a wheezing-ului și scurtarea respirației după administrarea dozei. Bronhospasmul paradoxal răspunde la bronhodilatatoare cu acțiune rapidă și trebuie tratat imediat. Dacă pacientul prezintă bronhospasm paradoxal, administrarea Gregal trebuie întreruptă imediat, tratamentul trebuie reevaluat și, dacă este necesar, se instituie o terapie alternativă.

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  $\leq 50$  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).

Fiecare capsulă conține lactoză monohidrat 18 mg. Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficiență de lactază Lapp sau sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

Excipientul lactoză poate conține cantități foarte mici de proteine din lapte, care pot provoca reacții la cei cu hipersensibilitate severă sau alergii la proteinele din lapte.

#### **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 corticosteroizi 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 corticosteroizilor 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**

##### Fertilitatea

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

#### 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 Gregal 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 bromurii de tiotropiu 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 Gregal, trebuie luată ținând cont de beneficiul alăptării sugarului și beneficiul administrării Gregal la femeie.

### 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

Multe dintre reacțiile adverse enumerate pot fi atribuite efectelor anticolinergice ale bromurii de tiotropiu.

Frecvențele de apariție atribuite reacțiilor adverse enumerate mai jos se bazează pe incidențele primare ale reacțiilor adverse la medicament (adică 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.

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).

<b>Clasificare pe aparate, sisteme, organe Convenția MedDRA privind termenii utilizați</b>	<b>Frecvența</b>
<u>Tulburări metabolice și de nutriție</u> Deshidratare	Cu frecvență necunoscută
<u>Tulburări ale sistemului nervos</u> Amețeli Cefalee Disgeuzie Insomnie	Mai puțin frecvente Mai puțin frecvente Mai puțin frecvente Rare
<u>Tulburări oculare</u> Vedere încețoșată Glaucom Tensiune intraoculară crescută	Mai puțin frecvente Rare Rare
<u>Tulburări cardiace</u> Fibrilație atrială Tahicardie supraventriculară Tahicardie Palpitații	Mai puțin frecvente Rare Rare Rare
<u>Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale</u>	

Faringită Disfonie Tuse Bronhospasm Epistaxis Laringită Sinuzită	Mai puțin frecvente Mai puțin frecvente Mai puțin frecvente Rare Rare Rare Rare
<u>Tulburări gastro-intestinale</u> Xerostomie Boală de reflux gastroesofagian Constipație Candidoză orofaringiană Obstrucție intestinală, incluzând ileus paralic Gingivită Glosită Disfagie Stomatită Greață Carii dentare	Frecvente Mai puțin frecvente Mai puțin frecvente Mai puțin frecvente Rare Rare Rare Rare Rare Rare Rare Cu frecvență necunoscută
<u>Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat,</u> <u>Tulburări ale sistemului imunitar</u> Erupție cutanată tranzitorie Urticarie Prurit Hipersensibilitate (inclusiv reacții de hipersensibilitate imediată) Angioedem Reacții anafilactice Infecții cutanate, ulcere cutanate Xerodermie	Mai puțin frecvente Rare Rare Rare Rare Cu frecvență necunoscută Cu frecvență necunoscută 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 Retenție urinară Infecția tractului urinar	Mai puțin frecvente Mai puțin frecvente Rare

#### Reacții alergice

Excipientul lactoză poate conține cantități foarte mici de proteine din lapte, care pot provoca reacții la cei cu hipersensibilitate severă sau alergii la proteinele din lapte.

În cazul în care apar hipersensibilitate sau o reacție alergică, tratamentul cu bromură de tiotropium trebuie întrerupt imediat, iar pacientul trebuie tratat în mod corespunzător.

#### Bronhospasm paradoxal

Similar celorlalte terapii administrate inhalator, este posibilă apariția bronhospasmului paradoxal, cu intensificarea imediată a wheezing-ului și scurtarea respirației după administrarea dozei.

Bronhospasmul paradoxal răspunde la bronhodilatatoare cu acțiune rapidă și trebuie tratat imediat.

Dacă pacientul prezintă bronhospasm paradoxal, administrarea Gregal trebuie întreruptă imediat, tratamentul trebuie reevaluat și, dacă este necesar, se instituie o terapie alternativă.

#### 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 prin intermediul sistemului național de raportare, ale cărui detalii sunt publicate pe web-site-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România <http://www.anm.ro>. Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România  
Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1  
București 011478- RO  
Tel: + 4 0757 117 259  
Fax: +4 0213 163 497  
e-mail: [adr@anm.ro](mailto:adr@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 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 M<sub>1</sub>-M<sub>5</sub>. La nivelul căilor respiratorii, bromura de tiotropiu antagonizează competitiv și reversibil receptorii M<sub>3</sub>, 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<sub>3</sub>, 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 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 constat 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.

#### *Funcția pulmonară*

Administrarea de bromură de tiotropiu o dată pe zi, a îmbunătățit semnificativ funcția pulmonară (volum expirator maxim pe secundă- $FEV_1$  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 de lungă durată (până la 12 luni)*

##### *Dispnee, Toleranța 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 bromura de 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 durata de 9 luni, randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo care a inclus 492 pacienți, bromura de 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 bromură de 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 tiotropiu 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 durata de 1 an, a comparat efectul a 18 micrograme bromură de 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	Tiotropiu 18 micrograme pulbere de inhalare <sup>4</sup> N = 3707	Salmeterol 50 micrograme HFA pMDI N = 3669	Rată (ÎI 95%)	Valoarea p
Timp (zile) până la prima exacerbare <sup>1</sup>	187	145	0,83 (0,77-0,90)	<0,001
Timp (zile) până la prima exacerbare severă (cu spitalizare) <sup>2</sup>	-	-	0,72 (0,61-0,85)	<0,001
Pacienți cu ≥1 exacerbări, n (%) <sup>3</sup>	1277 (34,4)	1414 (38,5)	0,90 (0,85-0,95)	<0,001
Pacienți cu ≥1 exacerbări severe (cu spitalizare), n (%) <sup>3</sup>	262 (7,1)	336 (9,2)	0,77 (0,66-0,89)	<0,001

<sup>1</sup> 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.

<sup>2</sup> 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 raportul de hazard. Timpul (zile) referitor la prima quartilă de pacienți nu s-a putut calcula, deoarece proporția pacienților cu exacerbări severe a fost prea mică.

<sup>3</sup> 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.

<sup>4</sup> Tiotropiu 18 micrograme pulbere de inhalat eliberează tiotropiu 10 micrograme

Comparativ cu salmeterol, bromura de 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, bromura de 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 bromură de tiotropiu), îmbunătățirea valorilor FEV<sub>1</sub> prin administrarea bromurii de 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 bromură de tiotropiu, comparativ cu grupul la care s-a administrat placebo (63,8% față de 55,4%, p < 0,001). Rata anuală de declin a FEV<sub>1</sub> comparativ cu placebo a fost similară între pacienții tratați cu bromură de 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 evenimentelor 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 bromura de tiotropiu pulbere de inhalat și bromura de tiotropiu soluție de inhalat (5694 pacienții care au primit bromură; 5711 pacienți care au primit bromură de tiotropiu soluție de inhalat). Obiectivele primare au fost timpul până la prima exacerbare BPOC, timp pentru mortalitatea de orice cauză și într-un sub-studiu (906 de pacienți) pentru determinarea FEV<sub>1</sub> (pre-doză).

Timpul până la prima exacerbare a BPOC a fost similară numeric în timpul studiului la bromura de tiotropiu pulbere de inhalat și bromura de tiotropiu soluție de inhalat (risc relativ (bromură de tiotropiu pulbere de inhalat / bromură de tiotropiu soluție de inhalat), 1,02, cu un Î de 95% din 0,97-1,08).

Numărul median de zile de la prima exacerbare a BPOC a fost de 719 zile pentru bromura de tiotropiu pulbere de inhalat și 756 zile pentru bromura de tiotropiu soluție de inhalat.

Efectul bronhodilatator la bromura de tiotropiu pulbere de inhalat a fost menținut timp de peste 120 săptămâni și a fost similar cu cel pentru bromura de tiotropiu soluție de inhalat. Diferența medie a valorii FEV<sub>1</sub> pentru bromura de tiotropiu pulbere de inhalat comparativ cu bromura de tiotropiu soluție de inhalat a fost -0,010 L (95% Î -0,018 până la 0,038 ml).

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

#### Copii și adolescenți

Agenția 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 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 bromură de tiotropiu pulbere de inhalat a fost similară cu tiotropiul inhalat prin inhalatorul pentru soluție de inhalat.

#### 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 șobolan au arătat că bromura de tiotropiu nu traversează bariera hematoencefalică într-o proporție semnificativă.

#### Biotransformare

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-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 microzomii hepatici umani.

#### 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/minut, 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.

#### 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/minut la pacienții cu BPOC cu vârsta < 65 ani, la 271 ml/minut la pacienții cu BPOC cu vârsta > 65 ani). Aceasta nu a condus la o creștere corespunzătoare a valorilor  $ASC_{0-4h}$  sau  $C_{max,ss}$ .

*Insuficiență renală:* După administrarea inhalatorie de tiotropiu o dată pe zi la pacienți cu BPOC la starea de echilibru, insuficiența renală ușoară ( $Cl_{CR}$  50-80 ml/minut) a determinat creșterea ușoară a concentrațiilor plasmatice  $ASC_{0-6h}$  (creștere cuprinsă între 1,8-30% și a valorilor similare  $C_{max,ss}$  comparativ cu concentrațiile plasmatice la pacienții cu funcție renală normală ( $Cl_{CR}$  >80 ml/minut). La pacienții cu BPOC cu insuficiență renală moderată până la severă ( $Cl_{CR}$  < 50 ml/minut), comparativ cu pacienții cu funcție renală normală, administrarea intravenoasă de bromură de tiotropiu a determinat dublarea concentrațiilor plasmatice (82% creștere a  $ASC_{0-4h}$  și 52% creștere a  $C_{max}$ ), confirmată de concentrațiile plasmatice după inhalarea de pulbere uscată.

*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 BPOC:* 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 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

### 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 litiace 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**

Lactoză monohidrat (care conține proteină din lapte)

Capsula conține hidroxipropilmetilceluloză (HPMC), cunoscută sub numele de hipromeloză.

### **6.2 Incompatibilități**

Nu este cazul.

### **6.3 Perioada de valabilitate**

2 ani

După prima deschidere: 30 de zile (flacon cu 15 capsule) sau 60 de zile (flacon cu 30 capsule)

### **6.4 Precauții speciale pentru păstrare**

A se păstra flaconul bine închis. A se păstra în ambalajul original, pentru a fi protejat de umiditate. A nu se păstra la frigider și a nu se congela.

### **6.5 Natura și conținutul ambalajului**

Flacon din polietilenă de înaltă densitate (PEÎD), închis cu dop din polietilenă (PE), acoperit cu un inel sertizat din polietilenă (PE) și desicant din polietilenă de joasă densitate (PEJD) care conține silicagel. Fiecare flacon conține 15 sau 30 capsule, ambalate într-o cutie împreună cu un inhalator Zonda.

Inhalatorul Zonda este un dispozitiv de inhalare unidoză alcătuit din corp de culoare verde și capac cu buton de culoare albă, fabricat din acrilonitril butadien stiren (ABS), materiale plastice și oțel inoxidabil.

Ambalaje multiple care conțin fie 60 capsule (2 cutii a câte 30) și 2 inhalatoare Zonda, fie 90 capsule (3 cutii a câte 30) și 3 inhalatoare Zonda.

Setul de ambalaj: cutie cu 30 capsule (flacon) împreună cu un inhalator Zonda ambalat separat.

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**

Teva Pharmaceuticals S.R.L.  
Str. Domnița Ruxandra nr.12, parter, sector 2, București  
România  
Telefon: 021 230 65 24

### **8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

13985/2021/01-05

### **9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

Data primei autorizări: Noiembrie 2016  
Data ultimei reînnoiri a autorizației: iunie 2021

### **10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Iunie 2021