

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Lungamo, 18 mikrogramów/dawkę odmierzoną, proszek do inhalacji w kapsułce twardej

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda kapsułka zawiera 22,5 mikrograma tiotropiowego bromku jednowodnego co odpowiada 18 mikrogramom tiotropium.

Dawka dostarczona (dawka uwalniana z ustnika inhalatora Vertical-Haler) zawiera 10 mikrogramów tiotropium.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

Każda kapsułka zawiera 5,204 laktozy jednowodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek do inhalacji w kapsułce twardej.

Nieprzezroczysta, zielona kapsułka o wymiarach 16 mm x 5,8 mm zawierająca proszek do inhalacji.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

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

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Zaleca się inhalację zawartości jednej kapsułki raz na dobę, o tej samej porze każdego dnia, za pomocą inhalatora Vertical-Haler. **Należy wykonać 2 wdechy z tej samej kapsułki.**

Nie należy stosować dawki większej niż zalecana.

Produkt leczniczy Lungamo może być inhalowany wyłącznie za pomocą inhalatora Vertical-Haler.

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku

Pacjenci w podeszłym wieku mogą stosować tiotropium w zalecanej dawce.

Zaburzenia czynności nerek

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek mogą stosować tiotropium w zalecanej dawce. Pacjenci z umiarkowanymi do ciężkich zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny ≤ 50 mL/min), patrz punkty: 4.4 i 5.2.

Zaburzenia czynności wątroby

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby mogą stosować tiotropium w zalecanej dawce (patrz

punkt 5.2).

Dzieci i młodzież

POChP

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

Mukowiscydoza

Nie określono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu leczniczego Lungamo u dzieci i młodzieży. Nie ma dostępnych danych.

Sposób podawania

Wyłącznie do podania wziewnego.

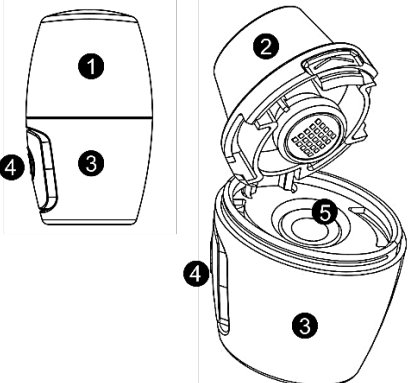
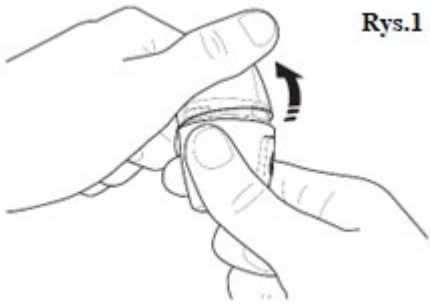
Kapsułki nie należy połykać.

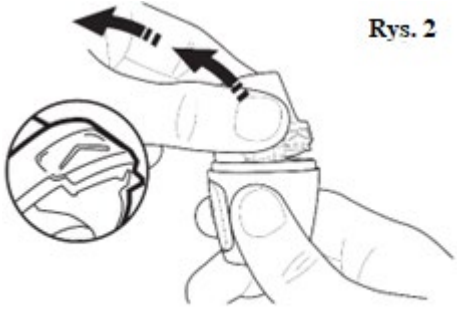
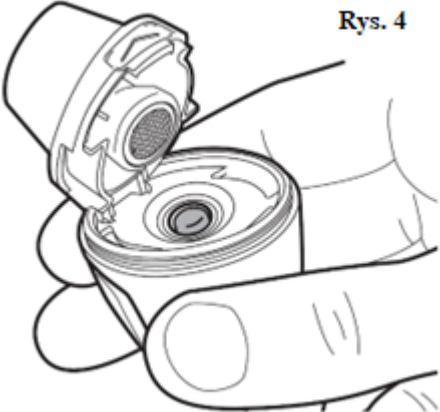
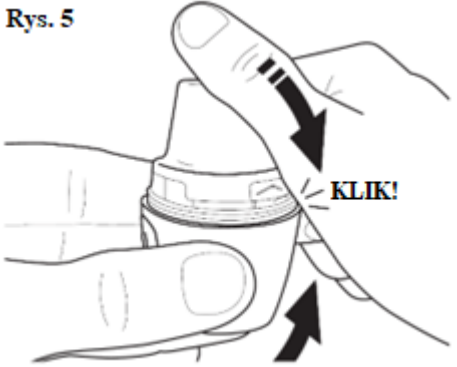
Kapsułkę należy wyjąć z blistra wyłącznie bezpośrednio przed użyciem inhalatora!

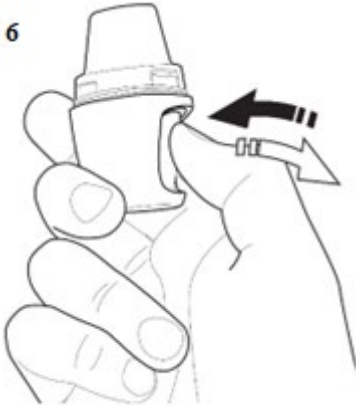
Aby zapewnić właściwy sposób podawania produktu leczniczego, lekarz lub inny pracownik opieki zdrowotnej powinien przeszkolić pacjenta w zakresie prawidłowego stosowania inhalatora.

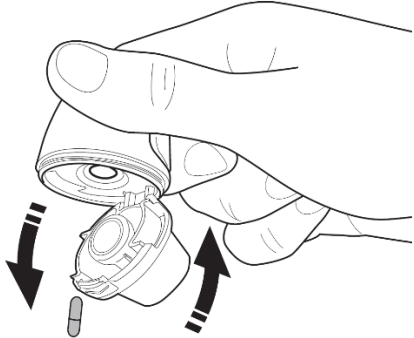
Instrukcja użycia i obsługi

Należy dokładnie przestrzegać zaleceń lekarza dotyczących stosowania produktu leczniczego Lungamo. Inhalator Vertical-Haler został zaprojektowany specjalnie dla produktu leczniczego Lungamo. Nie wolno go używać do przyjmowania żadnego innego leku. Inhalator Vertical-Haler może być używany do przyjmowania leku przez okres do 90 dni.

	Inhalator Vertical-Haler – objaśnienie poszczególnych części 1 Osłona 2 Ustnik 3 Obudowa 4 Przycisk 5 Komora na kapsułki
 Rys.1	1. Zdjęcie osłony Przytrzymać inhalator Vertical-Haler i zdjąć osłonę z obudowy, aby odsłonić ustnik, jak pokazano na rysunku (Rys. 1).

 Rys. 2	2. Otwieranie Aby otworzyć inhalator Vertical-Haler, należy przytrzymać go po bokach obudowy. Nacisnąć opuszką palca obszar oznaczony "^" (jak pokazano na powiększonej ilustracji). Otworzyć inhalator, odciągając ustnik w górę od obudowy, jak pokazano na rysunku (Rys. 2).
 Rys. 3	3. Wkładanie kapsułki Trzymać inhalator Vertical-Haler otwarciem do góry. Włożyć kapsułkę do komory kapsułki (Rys. 3). <u>Uwaga:</u> Kapsułkę należy wyjąć z blistra wyłącznie <u>bezpośrednio przed</u> użyciem inhalatora!
 Rys. 4	Należy upewnić się, że kapsułka jest prawidłowo włożona (Rys. 4).
 Rys. 5	4. Zamykanie komory Mocno docisnąć ustnik do obudowy, aż do usłyszenia kliknięcia (Rys. 5).

Rys. 6 	5. Przekłuwanie kapsułki Trzymać Vertical-Haler ustnikiem do góry. Wcisnąć mocno przycisk w pełnym zakresie, aż zostanie całkowicie schowany (Rys. 6). Z powrotem zwolnić przycisk. Spowoduje to przekłucie kapsułki, dzięki czemu można wdychać lek podczas wdechu. Uwaga: W przypadku konieczności powtórzenia kroku 5, otworzyć komorę kapsułki (Rys. 2), aby upewnić się, że kapsułka jest prawidłowo włożona (Rys. 4).
Rys. 7 	6. Przygotowanie do użycia Trzymać inhalator Vertical-Haler z dala od ust i zrobić wydech, opróżniając płuca z powietrza. (Rys. 7) Nie wdmuchiwać powietrza do inhalatora Vertical-Haler.
Rys. 8 	7. Inhalacja Wstrzymać następny wdech z głową w pozycji pionowej, zamknąć usta wokół ustnika. Wdychać powoli i głęboko, jak to możliwe (Rys. 8). Pacjent usłyszy wibrujący dźwięk kapsułki obracającej się wewnątrz komory kapsułki w celu rozproszenia leku. Wykonać wdech, aż płuca będą pełne, a następnie wstrzymać oddech na tak długo, jak będzie to możliwe, jednocześnie wyjmując inhalator Vertical-Haler z ust. Następnie wznowić normalne oddychanie. Powtórzyć kroki 6 i 7 jeszcze raz. Należy wykonać 2 wdechy z tej samej kapsułki.
	Uwaga: Trzymając inhalator podczas wdechu, należy uważać, aby nie zablokować otworów znajdujących się po bokach ustnika. Może to utrudnić przepływ powietrza wewnątrz inhalatora, zmniejszając ruch kapsułki i rozpraszanie leku. Nie należy dociskać ustnika podczas inhalacji. Może to zablokować ruch kapsułki.

	Czyszczenie inhalatora Vertical_Haler Po użyciu należy otworzyć ustnik. Trzymać inhalator skierowany w dół, aby usunąć kapsułkę z komory kapsułki. Wyczyścić ustnik i komorę kapsułki czystą, suchą ściereczką. Ewentualnie, można użyć miękkiej, czystej szczoteczki do usunięcia pozostałości proszku wewnątrz komory. Zamknąć ustnik i nałożyć nasadkę. Pozwoli to utrzymać inhalator suchego proszku w czystości. W razie potrzeby zewnętrzną część ustnika należy wyczyścić wilgotną ściereczką.
---	--

Kapsułka zawiera tylko niewielką ilość proszku do inhalacji, w związku z tym jest ona wypełniona tylko częściowo.

4.3 Przeciwwskazania

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

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Tiotropium, jako leku rozszerzającego oskrzela przeznaczonego do stosowania raz na dobę w terapii podtrzymującej, nie należy stosować jako doraźnego leczenia ostrych napadów skurczu oskrzeli, np. jako terapii ratunkowej.

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

Ze względu na działanie przeciwcholinergiczne, należy zachować ostrożność podczas stosowania tiotropiowego bromku u pacjentów z jaskrą z wąskim kątem przesączania, rozrostem gruczołu krokowego lub niedrożnością szyi pęcherza moczowego (patrz punkt 4.8).

Leki stosowane wziewnie mogą powodować skurcz oskrzeli wywołany inhalacją.

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

Ponieważ stężenie leku w osoczu krwi zwiększa się wraz ze zmniejszaniem się czynności nerek, u pacjentów z umiarkowanymi do ciężkich zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny ≤ 50 mL/min), tiotropium należy stosować jedynie w przypadku, gdy spodziewana korzyść dla pacjenta przewyższa potencjalne ryzyko. Nie ma długoterminowego doświadczenia u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (patrz punkt 5.2).

Należy ostrzec pacjentów, aby unikali dostania się proszku do inhalacji do oczu. Należy uprzedzić, że może to spowodować wystąpienie lub zaostrzenie objawów jaskry z wąskim kątem przesączania, ból oka lub dyskomfort, przemijające niewyraźne widzenie, widzenie tęczy wokół źródła światła lub zmienione widzenie kolorów, jednocześnie z zaczerwienieniem oczu wywołanym przekrwieniem spojówek i obrzękiem rogówki. W przypadku wystąpienia któregokolwiek z tych objawów, pacjent powinien przerwać stosowanie tiotropiowego bromku i niezwłocznie skonsultować się z lekarzem specjalistą.

Suchość błony śluzowej jamy ustnej obserwowana w trakcie leczenia przeciwocholinergicznego, może po dłuższym czasie powodować próchnicę zębów.

Tiotropiowego bromku nie należy stosować częściej niż raz na dobę (patrz punkt 4.9).

Substancje pomocnicze

Produkt leczniczy Lungamo zawiera laktozę. Pacjenci z rzadko występującą, dziedziczną nietolerancją galaktozy, całkowitym brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy nie powinni stosować tego produktu leczniczego.

Substancja pomocnicza, laktoza jednowodna, może zawierać niewielkie ilości białek mleka, które mogą powodować reakcje alergiczne.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

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

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

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

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Istnieją tylko ograniczone dane dotyczące stosowania tiotropium u kobiet w okresie ciąży. Badania na zwierzętach nie wykazały bezpośredniego lub pośredniego szkodliwego wpływu na reprodukcję w zakresie dawek klinicznych (patrz punkt 5.3). W celu zachowania ostrożności zaleca się unikanie stosowania produktu leczniczego Lungamo w okresie ciąży.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy tiotropiowy bromek przenika do mleka kobiecego. Pomimo, że wyniki badań przeprowadzonych w okresie laktacji u gryzoni wskazują, że tylko niewielkie ilości tiotropiowego bromku przenikają do mleka, stosowanie tiotropium w okresie karmienia piersią nie jest zalecane. Tiotropiowy bromek jest substancją o długim działaniu. Decyzję o kontynuowaniu lub przerwaniu karmienia piersią, bądź też o kontynuowaniu lub przerwaniu stosowania tiotropium należy podjąć, biorąc pod uwagę korzyści dla dziecka, wynikające z karmienia piersią oraz korzyści dla matki wynikające ze stosowania tiotropium.

Płodność

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

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie przeprowadzono badań nad wpływem produktu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

Występowanie zawrotów głowy, niewyraźne widzenie lub ból głowy może wpływać na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Większość wymienionych działań niepożądanych związana jest z przeciwocholinergicznym działaniem produktu leczniczego Lungamo.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Częstość działań niepożądanych wymienionych poniżej została oszacowana na podstawie częstości działań niepożądanych (tj. działań przypisanych tiotropium) obserwowanych w grupie przyjmującej tiotropium (9647 pacjentów) w trakcie 28 łącznie analizowanych badań klinicznych, kontrolowanych placebo, z okresem leczenia od czterech tygodni do czterech lat.

Działania niepożądane są wymienione według klas układów i narządów oraz częstości ich występowania. Bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1\,000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1\,000$); bardzo rzadko ($< 1/10\,000$); częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Klasyfikacja układów i narządów (wg terminologii MedDRA)	Częstość występowania
Zaburzenia układu immunologicznego	
Nadwrażliwość (w tym reakcje natychmiastowe)	Rzadko
Reakcje anafilaktyczne	Częstość nieznana
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	
Odwodnienie	Częstość nieznana
Zaburzenia układu nerwowego	
Zawroty głowy	Niezbyt często
Ból głowy	Niezbyt często
Zaburzenia smaku	Niezbyt często
Bezsenna	Rzadko
Zaburzenia oka	
Niewyraźne widzenie	Niezbyt często
Jaskra	Rzadko
Zwiększone ciśnienie wewnątrzgałkowe	Rzadko
Zaburzenia serca	
Migotanie przedsionków	Niezbyt często
Częstoskurcz nadkomorowy	Rzadko
Tachykardia	Rzadko
Kołatanie serca	Rzadko
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	
Zapalenie gardła	Niezbyt często
Dysfonia	Niezbyt często
Kaszel	Niezbyt często
Skurcz oskrzeli	Rzadko
Krwawienie z nosa	Rzadko
Zapalenie krtani	Rzadko
Zapalenie zatok	Rzadko

Zaburzenia żołądka i jelit	
Suchość błony śluzowej jamy ustnej	Często
Choroba refluksowa przełyku	Niezbyt często
Zaparcia	Niezbyt często
Kandydoza jamy ustnej i gardła	Niezbyt często
Niedrożność jelit, w tym porażenna niedrożność jelit	Rzadko
Zapalenie dziąseł	Rzadko
Zapalenie języka	Rzadko
Dysfagia	Rzadko
Zapalenie jamy ustnej	Rzadko
Nudności	Rzadko
Próchnica zębów	Częstość nieznana
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	
Wysypka	Niezbyt często
Pokrzywka	Rzadko
Świąd	Rzadko
Obrzęk naczynioruchowy	Rzadko
Zakażenie skórne, owrzodzenie skóry	Częstość nieznana
Suchość skóry	Częstość nieznana
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	
Obrzęk stawów	Częstość nieznana
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	
Dysuria	Niezbyt często
Zatrzymanie moczu	Niezbyt często
Zakażenie dróg moczowych	Rzadko

Opis wybranych działań niepożądanych

Najczęściej obserwowanymi w kontrolowanych badaniach klinicznych działaniami niepożądanymi były działania związane z przeciwocholinergicznym działaniem produktu leczniczego, takie jak suchość błony śluzowej jamy ustnej, która pojawiła się u około 4% pacjentów.

W 28 badaniach klinicznych suchość błony śluzowej jamy ustnej była przyczyną przerwania leczenia u 18 z 9647 pacjentów przyjmujących tiotropium (0,2%).

Do ciężkich działań niepożądanych związanych z przeciwocholinergicznym działaniem produktu leczniczego należą: jaskra, zaparcia, niedrożność jelit, w tym porażenna niedrożność jelit oraz zatrzymanie moczu.

Inne szczególne grupy pacjentów

Częstość występowania objawów związanych z przeciwocholinergicznym działaniem produktu leczniczego może zwiększać się z wiekiem.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa, tel.: + 48 22 49-21-301 faks: +48 22 49-21-309 strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl> Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Wysokie dawki tiotropium mogą prowadzić do wystąpienia objawów przeciwcholinergicznym.

Jednakże, po podaniu zdrowym ochotnikom do 340 mikrogramów tiotropiowego bromku w pojedynczej dawce wziewnej nie zaobserwowano działań niepożądanych związanych z ogólnoustrojowym działaniem przeciwcholinergicznym. Poza tym, po zastosowaniu u zdrowych ochotników tiotropiowego bromku w dawce do 170 mikrogramów na dobę przez 7 dni, nie zanotowano żadnych istotnych działań niepożądanych, z wyjątkiem suchości błony śluzowej jamy ustnej. W badaniu z zastosowaniem wielokrotnych dawek u pacjentów z POChP, przy maksymalnej dawce dobowej wynoszącej 43 mikrogramy tiotropiowego bromku, stosowanej przez cztery tygodnie, nie zanotowano znaczących działań niepożądanych.

Ostre zatrucie po nieumyślnym spożyciu doustnym tiotropiowego bromku w kapsułkach jest mało prawdopodobne ze względu na małą biodostępność po podaniu doustnym.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki stosowane w chorobach obturacyjnych dróg oddechowych, leki przeciwcholinergiczne, kod ATC: R03B B04

Mechanizm działania

Tiotropium jest długo działającym, wybiórczym antagonistą receptorów muskarynowych, w medycynie klinicznej określanym jako lek przeciwcholinergiczny. Poprzez wiązanie się z receptorami muskarynowymi w mięśniówce gładkiej oskrzeli, tiotropium hamuje cholinergiczne (zwężające oskrzela) działanie acetylocholiny wydzielanej na zakończeniach nerwów przywspółczulnych. Wykazuje on podobne powinowactwo do poszczególnych podtypów receptora muskarynowego, od M₁ do M₅. Tiotropium, działając jako kompetycyjny i odwracalny antagonist receptorów M₃ w drogach oddechowych, powoduje rozszerzenie oskrzeli. Działanie to jest zależne od dawki i utrzymuje się ponad 24 godziny. Długotrwałe działanie jest prawdopodobnie spowodowane bardzo powolną dysocjacją cząsteczki produktu od receptora M₃, przy czym okres połowicznej dysocjacji jest znacznie dłuższy w porównaniu z ipratropium. Jako N-czwartorzędowy lek przeciwcholinergiczny tiotropium jest miejscowo (oskrzelowo) selektywne przy podawaniu wziewnym, wykazując akceptowalny zakres terapeutyczny przed wystąpieniem ogólnoustrojowych efektów przeciwcholinergicznym.

Działanie farmakodynamiczne

Rozszerzenie oskrzeli jest wynikiem działania miejscowego (w drogach oddechowych), a nie ogólnoustrojowego. Dysocjacja tiotropium od receptora M₂ jest szybsza niż w przypadku receptora M₃, czego przejawem w czynnościowych badaniach *in vitro* była (kinetycznie zależna) selektywność podtypu receptora M₃ względem M₂. Duża siła działania i wolna dysocjacja od receptora znalazły swoje kliniczne odzwierciedlenie w postaci znaczącego i długotrwałego działania rozszerzającego oskrzela u pacjentów z POChP.

Elektrofizjologia serca

Elektrofizjologia: W badaniach dotyczących wpływu na odstęp QT z udziałem 53 zdrowych ochotników, tiotropium podawane w dawkach 18 µg oraz 54 µg (tj. dawka trzykrotnie większa od dawki terapeutycznej), przez 12 dni, nie powodował znaczącego wydłużenia odstępu QT w zapisie EKG.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Program rozwoju klinicznego obejmował cztery roczne i dwa sześciomiesięczne randomizowane badania z podwójnie ślepą próbą z udziałem 2 663 pacjentów (1 308 otrzymywało tiotropium). Program roczny obejmował dwa badania z kontrolą placebo i dwa z kontrolą aktywną (ipratropium).

Dwa badania trwające 6 miesięcy przeprowadzono z kontrolą placebo i salmeterolu. W badaniach tych oceniano czynność płuc i istotne dla zdrowia wskaźniki, takie jak: duszność, występowanie zaostrzeń choroby i jakość życia związaną ze stanem zdrowia.

Czynność płuc

Zastosowanie tiotropium raz na dobę pozwalało uzyskać znaczącą poprawę czynności płuc (natężona objętość wydechu pierwszosekundowa FEV₁ i natężona pojemność życiowa FVC) w ciągu 30 minut po podaniu pierwszej dawki. Działanie to utrzymywało się przez 24 godziny.

Farmakodynamiczny stan stacjonarny uzyskiwano w ciągu jednego tygodnia, przy czym najsilniejsze działanie rozszerzające oskrzela obserwowano trzeciego dnia. Podanie tiotropium powodowało znaczącą poprawę porannych i wieczornych wyników pomiaru PEFr (szczytowy przepływ wydechu), ustaloną na podstawie codziennych zapisów pacjenta. Działanie rozszerzające oskrzela tiotropium utrzymywało się przez okres jednego roku podawania leku, bez objawów tolerancji.

Badanie kliniczne z randomizacją, kontrolowane placebo przeprowadzone u 105 pacjentów z POChP wykazało, że, w porównaniu do placebo, działanie rozszerzające oskrzela utrzymywało się przez 24 godziny (okres pomiędzy kolejnymi dawkami), niezależnie od tego, czy lek był podany rano, czy wieczorem.

Badania kliniczne (trwające do 12 miesięcy)

Duszność, tolerancja wysiłku

Tiotropium wykazywało znaczącą poprawę u pacjentów z dusznością (jak oceniono z zastosowaniem Transition Dyspnoea Index). Poprawa ta utrzymywała się przez cały okres leczenia.

W dwóch badaniach klinicznych z randomizacją i podwójnie ślepą próbą, kontrolowanych placebo z udziałem 433 pacjentów z umiarkowaną do ciężkiej postacią POChP badano stopień zmniejszenia uczucia duszności powyśilkowej. W badaniach tych wykazano, że przyjmowanie tiotropium przez 6 tygodni znacząco poprawia ograniczony, z powodu choroby, czas tolerancji wysiłku. W czasie ergometrii rowerowej przy 75% maksymalnym obciążeniu osiągnięto wynik 19,7% (badanie A) i 28,3% (badanie B) w porównaniu do placebo.

Jakość życia związana ze stanem zdrowia

W trwającym dziewięć miesięcy podwójnie ślepym badaniu klinicznym z randomizacją oraz kontrolą placebo z udziałem 492 pacjentów, tiotropium poprawiło jakość życia związaną ze stanem zdrowia, jak wykazano za pomocą kwestionariusza St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ) na podstawie punktacji ogólnej. Odsetek pacjentów przyjmujących tiotropium, którzy uzyskali znaczącą poprawę w zakresie ogólnej punktacji SGRQ (to znaczy więcej niż 4 jednostki) wyniósł 10,9% w porównaniu z placebo (59,1% w grupie stosującej tiotropium w porównaniu z 48,2% w grupie placebo (p=0,029)). Średnia różnica między grupami wyniosła 4,19 jednostki (p=0,001; przedział ufności: 1,69-6,68). Poprawa poddomen w punktacji SGRQ wyniosła 8,19 jednostek dla poddomeny „objawy”, 3,91 jednostek dla poddomeny „aktywność” oraz 3,61 jednostek dla poddomeny „wpływ na życie codzienne”. Poprawa w każdej z wymienionych poddomen była statystycznie.

Zaostrzenia POChP

W badaniu klinicznym z randomizacją i podwójnie ślepą próbą, kontrolowanym placebo, z udziałem 1 829 pacjentów z umiarkowaną do bardzo ciężkiej postaci POChP wykazano, że tiotropium statystycznie znamienne zmniejsza odsetek pacjentów, u których wystąpiły zaostrzenia POChP (32,2% do 27,8%) oraz statystycznie znamienne zmniejsza liczbę zaostrzeń do 19% (1,05 do 0,85 zdarzeń w przeliczeniu na pacjenta na rok stosowania produktu leczniczego). Ponadto, 7% pacjentów przyjmujących tiotropium i 9,5% pacjentów z grupy placebo było hospitalizowanych z powodu zaostrzeń POChP (p=0,056). Liczba hospitalizacji z powodu POChP zmniejszyła się o 30% (0,25 do 0,18 zdarzeń w przeliczeniu na pacjenta na rok stosowania produktu leczniczego).

Roczne randomizowane podwójnie zaślepienie i podwójnie maskowane, prowadzone w równoległych grupach badanie porównało wpływ leczenia tiotropium 18 mikrogramów raz na dobę do wpływu leczenia salmeterolem 50 mikrogramów HFA pMDI dwa razy na dobę na częstość występowania umiarkowanych i ciężkich zaostrzeń u 7 376 pacjentów z POChP i zaostrzeniami przebytymi w okresie ostatniego roku.

Tabela 1: Zestawienie punktów końcowych zaostrzeń

Punkt końcowy	Tiotropium 18 mikrogramów (proszek do inhalacji) N = 3707	Salmeterol 50 mikrogramów (HFA pMDI) N = 3669	Współczynnik (95% CI)	Wartość p
Czas [dni] do pierwszego zaostrzenia ¹	187	145	0,83 (0,77 – 0,90)	<0,001
Czas do pierwszego ciężkiego zaostrzenia (hospitalizacja) ²	-	-	0,72 (0,61 – 0,85)	<0,001
Pacjenci, u których wystąpiło ≥1 zaostrzenie, n (%) ³	1277 (34,4)	1414 (38,5)	0,90 (0,85 – 0,95)	<0,001
Pacjenci, u których wystąpiło ≥1 ciężkie zaostrzenie (hospitalizacja), n (%) ³	262 (7,1)	336 (9,2)	0,77 (0,66 – 0,89)	<0,001

- ¹ Czas [dni] odnosi się do 1. kwartyła pacjentów. Analizę czasu do zdarzenia przeprowadzono za pomocą modelu proporcjonalnego hazardu Coxa z uwzględnieniem danych z połączonych ośrodków i leczenia jako współzmiennych; współczynnik odnosi się do współczynnika ryzyka.
- ² Analizę czasu do zdarzenia przeprowadzono za pomocą modelu proporcjonalnego hazardu Coxa z uwzględnieniem danych z połączonych ośrodków i leczenia jako współzmiennych; współczynnik odnosi się do współczynnika ryzyka. Obliczenie czasu [dni] dla 1. kwartyła pacjentów jest niemożliwe, ponieważ odsetek pacjentów z ciężkimi zaostrzeniami jest za mały.
- ³ Liczba pacjentów, u których wystąpiło zdarzenie, została przeanalizowana za pomocą testu Cochran-Mantel-Haenszela ze stratyfikacją wg danych z połączonych ośrodków; współczynnik odnosi się do współczynnika ryzyka.

W porównaniu do salmeterolu, tiotropium spowodowało wydłużenie czasu do pierwszego zaostrzenia (187 dni w porównaniu do 145 dni) i zmniejszenie ryzyka o 17% (współczynnik ryzyka 0,83; 95% przedział ufności [CI], 0,77 do 0,90; P<0,001). Tiotropium spowodowało również wydłużenie czasu do pierwszego ciężkiego zaostrzenia (hospitalizacja) (współczynnik ryzyka 0,72; 95% CI, 0,61 do 0,85; P<0,001).

Długoterminowe badania kliniczne (trwające od roku do czterech lat)

W trwającym cztery lata podwójnie zaślepionym badaniu klinicznym z randomizacją oraz kontrolą placebo z udziałem 5 993 pacjentów (3 006 pacjentów otrzymywało placebo, a 2 987 otrzymywało tiotropium), poprawa FEV₁ w wyniku stosowania tiotropium, w porównaniu do placebo, utrzymywała się przez czteroletni okres obserwacji. W grupie pacjentów leczonych tiotropium, w porównaniu do grupy placebo, odnotowano wyższy odsetek pacjentów, którzy ukończyli co najmniej 45-miesięczny okres leczenia (63,8% w porównaniu do 55,4%, p<0,001).

Roczne tempo spadku FEV₁ było porównywalne dla tiotropium oraz placebo. Podczas leczenia ryzyko zgonu zostało zmniejszone o 16%. Częstość występowania przypadków zgonu wynosiła 4,79 na 100 pacjentów na rok w grupie placebo w porównaniu z 4,10 na 100 pacjentów na rok w grupie tiotropium (hazard względny HR tiotropium/placebo wynosił 0,84, 95% CI = 0,73, 0,97). Leczenie tiotropium zmniejszyło ryzyko niewydolności oddechowej (jak odnotowano na podstawie zgłaszanych działań

niepożądanych) o 19% (2,09 w porównaniu do 1,68 przypadków na 100 pacjentów na rok, ryzyko względne tiotropium/placebo wyniosło 0,81, 95% CI = 0,65, 0,999).

Badania tiotropium z aktywną kontrolą

Długoterminowe, aktywnie kontrolowane badanie kliniczne przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby z randomizacją i okresem obserwacji do 3 lat, zostało dokonane celem porównania skuteczności i bezpieczeństwa tiotropium proszku do inhalacji oraz tiotropium roztworu do inhalacji (5 694 pacjentów otrzymujących tiotropium proszek do inhalacji, 5 711 pacjentów otrzymujących tiotropium roztwór do inhalacji).

Pierwszorzędownymi punktami końcowymi były czas do pierwszego zaostrzenia POChP, czas do zgonu z jakiegokolwiek przyczyny oraz w badaniu cząstkowym (906 pacjentów) najniższa wartość FEV₁ (przed podaniem).

Czas do pierwszego zaostrzenia POChP był liczbowo podobny zarówno dla tiotropium proszku do inhalacji oraz tiotropium roztworu do inhalacji (wskaźnik ryzyka (tiotropium proszek do inhalacji/tiotropium roztwór do inhalacji) 1,02 przy 95% CI: 0,97 do 1,08). Mediana dla liczby dni do pierwszego zaostrzenia POChP wynosiła 719 dni dla produktu leczniczego tiotropium proszek do inhalacji i 756 dla tiotropium roztwór do inhalacji.

Działanie rozkurczające oskrzela tiotropium proszku do inhalacji utrzymywało się w ciągu 120 tygodni i było podobne do tiotropium roztworu do inhalacji. Średnia różnica wartości FEV₁ pomiędzy tiotropium proszkiem do inhalacji a tiotropium roztworem do inhalacji wynosiła -0,010 l (95% CI: 0,018 do 0,038 l).

W prowadzonym badaniu TIOSPIR porównującym tiotropium proszek do inhalacji oraz tiotropium roztwór do inhalacji, śmiertelność z jakiegokolwiek przyczyny (łącznie z obserwacją statusu życiowego) była podobna dla tiotropium proszku do inhalacji i tiotropium roztworu do inhalacji (iloraz ryzyka (tiotropium proszek do inhalacji/tiotropium roztwór do inhalacji) 1,04 z 95% CI: 0,91 do 1,19).

Dzieci i młodzież

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

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wprowadzenie ogólne

Tiotropium jest czwartorzędowym związkiem amoniowym, niewykazującym izomerii optycznej, bardzo słabo rozpuszczalnym w wodzie. Tiotropium stosowane jest w postaci proszku do inhalacji. Na ogół po podaniu wziewnym większość dostarczonej dawki osadza się w przewodzie pokarmowym, w mniejszym zaś stopniu w narządzie docelowym, czyli w płucach. Wiele z opisanych poniżej danych farmakokinetycznych uzyskano po podaniu dawek większych niż zalecane.

Ogólna charakterystyka substancji czynnej po podaniu produktu leczniczego

Wełnianie

Po podaniu produktu w postaci proszku do inhalacji u młodych, zdrowych ochotników, całkowita biodostępność wynosi 19,5%, co sugeruje dużą biodostępność frakcji trafiającej do płuc. Całkowita biodostępność doustnych roztworów tiotropium wynosi 2-3%. Maksymalne stężenie tiotropium w osoczu występuje po upływie 5-7 minut od inhalacji.

W stanie stacjonarnym najwyższe stężenia tiotropium w osoczu u pacjentów z POChP wynosiły 12,9 pg/mL i szybko zmniejszały się, co jest charakterystyczne dla dystrybucji wielokompartimentowej. Najniższe stężenia w stanie stacjonarnym wynosiły 1,71 pg/mL. Ekspozycja ogólnoustrojowa po inhalacji proszku do inhalacji tiotropium była podobna do ekspozycji po inhalacji tiotropium za pomocą inhalatora miękkiej mgły.

Dystrybucja

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

Metabolizm

Stopień biotransformacji jest mały. Wykazano, że u młodych, zdrowych ochotników 74% dawki podanej dożylnie wydala się w postaci niezmienionej z moczem. Ester tiotropiowego bromku ulega nieenzymatycznemu rozkładowi do alkoholu (N-metyloskopina) i kwasu ditiennyloglikolowego, które nie mają powinowactwa do receptorów muskarynowych. Badania *in vitro* z użyciem mikrosomów wątroby ludzkiej i hepatocytów ludzkich wskazują, że pozostała część produktu (< 20% dawki podanej dożylnie) jest metabolizowana na drodze oksydacji zależnej od cytochromu P-450, a następnie sprzęgana z glutationem, co prowadzi do powstania różnych metabolitów II fazy. Badania *in vitro* z użyciem mikrosomów wątroby wskazują na możliwość zablokowania tego szlaku enzymatycznego przez inhibitory CYP 2D6 (i 3A4), chinidynę, ketokonazol i gestoden. Tak więc CYP 2D6 i 3A4 są włączone w szlak metaboliczny odpowiedzialny za przemianę mniejszej części podanej dawki. Tiotropiowy bromek, nawet w stężeniach większych niż lecznicze, nie hamuje aktywności CYP 1A1, 1A2, 2B6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 lub 3A w mikrosomach wątroby ludzkiej.

Eliminacja

Skuteczny okres półtrwania tiotropium u pacjentów z POChP wynosi 27-45 godzin. Całkowity klirens po podaniu dożylnym u młodych, zdrowych ochotników wynosił 880 mL/min. Po podaniu dożylnym tiotropium jest wydalone głównie w postaci niezmienionej z moczem (74%). Po podaniu leku w postaci proszku do inhalacji u pacjentów z POChP do osiągnięcia stanu stacjonarnego 7% (1,3 µg) niezmienionego leku wydala się z moczem w ciągu 24 godzin, pozostała część dawki, głównie niewchłonięta w jelitach, wydala się z kałem.

Klirens nerkowy tiotropium jest większy od klirensu kreatyniny, co wskazuje na aktywne wydzielanie leku do moczu. Podczas długotrwałego, wziewnego stosowania produktu leczniczego raz na dobę u pacjentów z POChP, stan stacjonarny uzyskiwano po 7 dniach, bez późniejszej kumulacji.

Liniowość lub nieliniowość

Tiotropium wykazuje liniową farmakokinetykę w zakresie dawek terapeutycznych niezależnie od postaci farmaceutycznej.

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku: Zgodnie z oczekiwaniem, podobnie jak w przypadku innych leków wydalanych głównie przez nerki, zaawansowanie wieku pacjenta wiąże się ze zmniejszeniem klirensu nerkowego tiotropium (365 mL/min u pacjentów w wieku < 65 lat z POChP do 271 mL/min u pacjentów w wieku ≥ 65 lat z POChP). Nie skutkowało to wzrostem wartości $AUC_{0-6,ss}$ lub $C_{max,ss}$.

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek: Po podaniu raz na dobę tiotropium w postaci wziewnej do stanu stacjonarnego pacjentom z POChP, łagodne zaburzenia czynności nerek (Cl_{kr} 50-80 ml/min) skutkowały nieznacznym zwiększeniem $AUC_{0-6,ss}$ (od 1,8 do 30% wyższe) i podobnymi wartościami $C_{max,ss}$ w porównaniu do pacjentów z niezaburzoną czynnością nerek (Cl_{kr} >80 ml/min).

U pacjentów z POChP z umiarkowanymi do ciężkich zaburzeniami czynności nerek (Cl_{kr} < 50 ml/min), dożylnie podanie tiotropium spowodowało dwukrotne zwiększenie ekspozycji na lek (82% większe $AUC_{0-4 \text{ godz}}$ i 52% większe C_{max}) w porównaniu do pacjentów z POChP z niezaburzoną czynnością nerek, co zostało potwierdzone po podaniu suchego proszku do inhalacji.

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

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

Dzieci i młodzież: Patrz punkt 4.2.

Zależności farmakokinetyczno-farmakodynamiczne

Parametry farmakokinetyczne produktu leczniczego nie wpływają bezpośrednio na jego właściwości farmakodynamiczne.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Wiele działań leku obserwowanych w konwencjonalnych badaniach farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa stosowania, toksyczności po podaniu wielokrotnym i toksycznego wpływu na reprodukcję, można wyjaśnić przeciwocholinergicznymi właściwościami tiotropium.

Typowe zaobserwowane u zwierząt objawy to: zmniejszenie łaknienia, zmniejszenie przyrostu masy ciała, suchość w jamie ustnej i nosie, zmniejszenie wydzielania płynu łzowego i śliny, rozszerzenie źrenic i zwiększona częstość akcji serca. Inne istotne objawy zanotowane w badaniach toksyczności po podaniu wielokrotnym to: łagodne podrażnienie dróg oddechowych u szczurów i myszy przejawiające się zapaleniem błony śluzowej nosa i zmianami w nabłonku jamy nosowej i krtani, zapaleniem gruczołu krokowego, złogami białkowymi i kamicią pęcherza moczowego u szczurów.

Szkodliwy wpływ na przebieg ciąży, rozwój zarodka i płodu, poród lub rozwój pourodzeniowy, mógł być wykazany tylko po zastosowaniu dawek toksycznych dla matki. Tiotropium nie wykazywało działania teratogennego ani u szczurów, ani u królików. W badaniu wpływu na ogólną rozrodczość i płodność szczurów, nie wykazano żadnego działania niepożądanego na płodność lub cykle płciowe zarówno badanych rodziców, jak i ich potomstwa po żadnej z zastosowanych dawek leku.

Po miejscowym lub ogólnoustrojowym narażeniu pięciokrotnie przekraczającym narażenie po zastosowaniu dawek terapeutycznych obserwowano zmiany w układzie oddechowym (podrażnienie) i moczowo-płciowym (zapalenie gruczołu krokowego) oraz toksyczny wpływ na reprodukcję. Badania genotoksyczności i potencjalnego działania rakotwórczego nie ujawniły występowania szczególnego zagrożenia dla ludzi.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Zawartość kapsułki:

Laktoza jednowodna (która może zawierać małe ilości białek mleka)

Osłonka kapsułki:

Żelatyna

Woda oczyszczona

Makrogol 4000

Tytanu dwutlenek (E171)

Żelaza tlenek żółty (E172)

Błękit brylantowy (E133)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata.

Inhalator należy wyrzucić 90 dni po pierwszym użyciu.

Kapsułkę należy użyć niezwłocznie po otwarciu blistra.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

Warunki przechowywania po pierwszym otwarciu produktu leczniczego, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blister z folii PA/Aluminium/PVC/Aluminium zawierający 5 lub 10 kapsułek.

Inhalator Vertical-Haler to inhalator pojedynczej dawki wykonany z tworzywa sztucznego, polimeru akrylonitrylo-butadieno-styrenowego (ABS) i stali nierdzewnej. Materiały, które mają bezpośredni kontakt z produktem podczas inhalacji to: stal nierdzewna 304 (igły, które przebijają kapsułkę), akrylonitrylo-butadieno-styren-ABS (tworzący ustnik, przez który przepływa lek i komorę kapsułki).

Wielkość opakowania:

- Pudełko tekturowe zawierające inhalator Vertical-Haler i 10 kapsułek
- Pudełko tekturowe zawierające inhalator Vertical-Haler i 15 kapsułek
- Pudełko tekturowe zawierające inhalator Vertical-Haler i 30 kapsułek
- Pudełko tekturowe zawierające inhalator Vertical-Haler i 60 kapsułek
- Pudełko tekturowe zawierające inhalator Vertical-Haler i 90 kapsułek
- Opakowanie szpitalne: Pudełko tekturowe zawierające inhalator Vertical-Haler i 5x30 kapsułek (opakowanie zbiorcze)
- Pudełko tekturowe zawierające dwa inhalatory Vertical-Haler i 60 kapsułek
- Pudełko tekturowe zawierające trzy inhalatory Vertical-Haler i 90 kapsułek
- Opakowanie szpitalne: Pudełko tekturowe zawierające 5x60 kapsułek (opakowanie zbiorcze)
- Pudełko tekturowe zawierające 30 kapsułek
- Pudełko tekturowe zawierające 60 kapsułek
- Pudełko tekturowe zawierające 90 kapsułek

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

STADA Arzneimittel AG,
Stadastrasse 2-18,
61118 Bad Vilbel,
Niemcy

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO