

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Nuodil, 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 (*Tiotropium*).

Dawka dostarczona (uwalniana z ustnika aparatu do inhalacji Vertical-Haler) zawiera 10 mikrogramów tiotropium.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: laktoza jednowodna.
Każda kapsułka zawiera 5,2 mg laktozy (w postaci jednowodnej).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek do inhalacji w kapsułkach twardych
Nieprzezroczyste, zielone, żelatynowe kapsułki twarde zawierające biały proszek do inhalacji.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Nuodil 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 aparatu do inhalacji Vertical-Haler. Rekomenduje się wykonanie 2 wzięć dla każdej kapsułki celem zapewnienia aplikacji pełnej dawki produktu leczniczego.

Nie należy stosować dawki większej niż zalecana.

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku

Pacjenci w podeszłym wieku mogą stosować tiotropiowy bromek w zalecanej dawce.

Zaburzenia czynności nerek

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

Dzieci i młodzież

Produktu leczniczego Nuodil nie należy stosować u osób w wieku poniżej 18 lat. Nie ustalono skuteczności i bezpieczeństwa stosowania tego produktu u dzieci i młodzieży.

POChP

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

Mukowiscydoza

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

Sposób podawania

Produkt leczniczy Nuodil przeznaczony jest wyłącznie do inhalacji. Nie stosować doustnie.

Kapsułek z tiotropiowym bromkiem nie należy połykać.

Kapsułki Nuodil mogą być stosowane wyłącznie za pomocą aparatu do inhalacji Vertical-Haler.

W celu zapewnienia prawidłowej aplikacji produktu leczniczego Nuodil, pacjent powinien być przeszkolony ze sposobu obsługi inhalatora przez lekarza lub innego przedstawiciela fachowego personelu medycznego.

Instrukcja obsługi i użytkowania

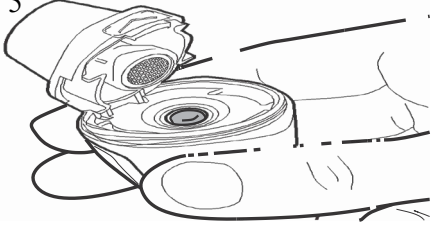
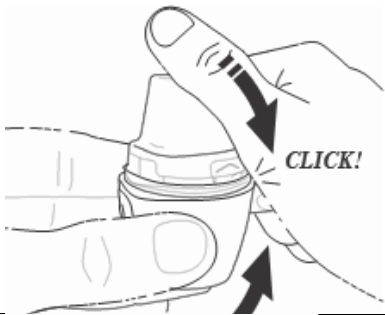
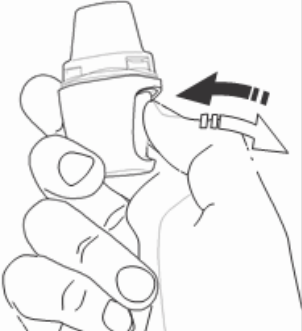
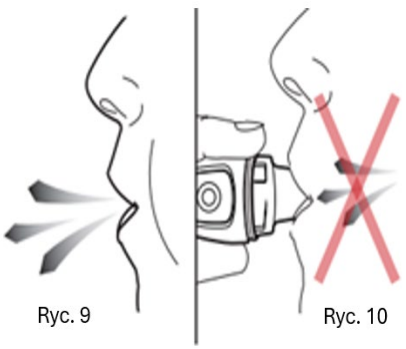
Aparat do inhalacji Vertical-Haler jest dostosowany tylko do kapsułek produktu leczniczego Nuodil. Nie należy go używać do podawania innych leków. Aparat do inhalacji Vertical-Haler jest przewidziany jedynie dla jednego pacjenta i jest przeznaczony do wielokrotnego użycia. W celu zapewnienia właściwego sposobu podawania produktu leczniczego, lekarz lub inny wykwalifikowany pracownik służby zdrowia powinien przeszkolić pacjenta w zakresie prawidłowego stosowania inhalatora.

Instrukcja użycia i obsługi aparatu do inhalacji Vertical-Haler

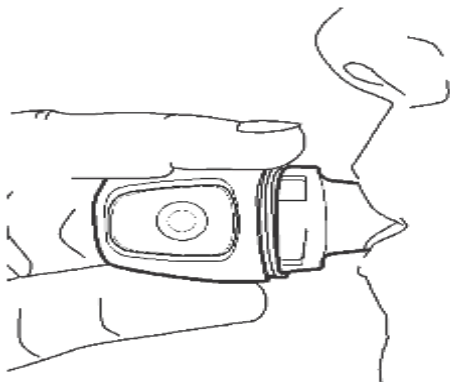
Pacjenci powinni postępować zgodnie z poniższymi punktami podczas korzystania z aparatu do inhalacji Vertical-Haler.

Instrukcja użycia:	Inhalator został opracowany w celu wspomagania inhalacji leków w postaci suchego proszku umieszczonego w kapsułkach; takie urządzenie jest aktywowane poprzez aspirację doustną (inhalator suchego proszku aktywowany oddechem - DPI). Kapsułki zawierające lek są przechowywane oddzielnie od inhalatora. Każdą kapsułkę zawierającą pojedynczą dawkę leku należy umieścić w komorze inhalatora dopiero w momencie użycia. Po umieszczeniu kapsułki w komorze inhalatora i przekłuciu przyciskiem dociskowym, tuż przed inhalacją, pacjent może rozpocząć inhalację leku. Inhalator powinien być sprzedawany wyłącznie z produktem leczniczym.
--------------------	--

	Przeciwwskazania: Ten produkt leczniczy nie jest przeznaczony dla pacjentów, którzy nie są w stanie samodzielnie kontrolować swojego oddechu.
	Części inhalatora: - A- Nasadka - B- Ustnik - C- Komora - D- Przycisk boczny - E- Otwarta przestrzeń - F- Komora na kapsułkę
Ryc. 1	<u>1. Zdejmowanie nasadki</u> Podczas używania inhalatora ręce muszą być czyste i suche. Należy przytrzymać mocno podstawę inhalatora i zdjąć nasadkę od boku, jak pokazano poniżej. (Ryc. 1).
Ryc. 2	<u>2. Otwieranie inhalatora</u> Aby otworzyć inhalator, należy go mocno chwycić za podstawę. Czubkiem palca należy nacisnąć w górę obszar oznaczony symbolem „^” (Ryc. 2).
Ryc. 3	<u>3. Wyjmowanie kapsułki</u> Należy zdjąć folię ochronną, aby wyjąć kapsułkę z blistra (Ryc. 3).
Ryc. 4	<u>4. Umieszczenie kapsułki</u> Należy trzymać otwarty inhalator pionowo. Należy umieścić kapsułkę w komorze (Ryc. 4).

Ryc. 5 	<u>5. Kontrola prawidłowego położenia kapsułki</u> Kapsułka powinna znajdować się we wgłębieniu komory (Ryc. 5).
Ryc. 6 	<u>6. Zamykanie inhalatora Vertical-Haler</u> Należy trzymać inhalator Vertical-Haler pionowo i zamknąć ustnik. Dźwięk „kliknięcia” potwierdza, że inhalator Vertical-Haler został prawidłowo zamknięty (Ryc. 6).
Ryc. 7 	<u>7. Przebijanie kapsułki</u> Należy trzymać inhalator pionowo (Ryc. 7) i mocno nacisnąć boczny przycisk, aż do uczucia oporu.
Ryc. 8 	Lekki opór potwierdza prawidłowe przekłucie kapsułki (Ryc. 8). Jeżeli konieczne jest powtórzenie czynności z punktu 5, należy otworzyć komorę na kapsułkę (Ryc. 2), aby upewnić się, że kapsułka jest prawidłowo umieszczona we wgłębieniu (Ryc. 5).
 Ryc. 9 Ryc. 10	<u>8. Wykonanie głębokiego wydechu</u> Należy trzymać inhalator z dala od ust i wykonać spokojny i głęboki wydech (Ryc. 9). Wstrzymać oddech. NIE należy wdmuchiwać powietrza do inhalatora. Nawilżone powietrze wdmuchiwane do wnętrza inhalatora może zmniejszyć wdychaną dawkę.

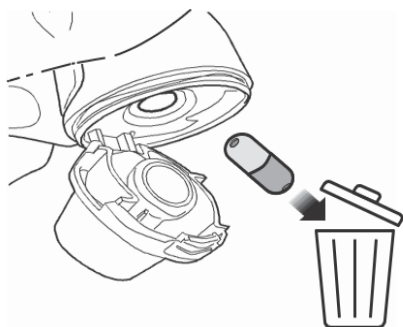
Ryc. 11



Ryc. 12



Ryc. 13



9. Inhalacja

Ustnik należy umieścić między zębami i mocno zacisnąć wargi wokół niego. Powietrze należy wdychać powoli i tak głęboko, jak to możliwe (Ryc. 11). Wibrujący dźwięk potwierdza prawidłowe wykonanie czynności.

NIE należy zasłaniać wlotów powietrza znajdujących się bezpośrednio pod ustnikiem. W przeciwnym razie nie będzie zapewnione optymalne uwalnianie leku. Wibrujący dźwięk potwierdza prawidłowo wykonaną inhalację.

NIE należy naciskać bocznego przycisku podczas inhalacji, ponieważ zablokuje to uwalnianie leku. Wibrujący dźwięk potwierdza prawidłowo wykonaną inhalację.

10. Wstrzymanie oddechu

Należy wstrzymać oddech przez co najmniej 10 sekund. Wyjąć inhalator z ust, następnie oddychać normalnie (Ryc. 9). Zapewnia to osadzanie się leku w płucach. Należy powtórzyć kroki od 8 do 10, aby upewnić się, że cały lek został podany.

11. Kontrola opróżnionej kapsułki

Należy otworzyć inhalator Vertical-Haler i sprawdzić, czy w kapsułce nie pozostał proszek leczniczy. Jeśli proszek nadal znajduje się w kapsułce, należy powtórzyć kroki 8–11.

12. Opróżnianie inhalatora Vertical-Haler

Należy wyjąć pustą kapsułkę (Ryc. 13). Kapsułka mogła pęknąć na małe fragmenty, które mogły przedostać się do jamy ustnej lub gardła. Nie należy się tym martwić, ponieważ składnik kapsułki jest jadalny i nieszkodliwy.

13. Czyszczenie inhalatora Vertical-Haler

Inhalator Vertical-Haler należy czyścić raz w tygodniu. Ustnik inhalatora i komorę kapsułki należy wyczyścić czystą, suchą szmatką. Alternatywnie można użyć miękkiej, czystej szczoteczki do usunięcia pozostałości, które mogły pozostać wewnątrz inhalatora. Należy zamknąć inhalator Vertical-Haler.

Należy nałożyć ponownie nasadkę na ustnik, dzięki temu urządzenie będzie zabezpieczone przed zanieczyszczeniami.

Do czyszczenia urządzenia NIE WOLNO używać wody ani innych agresywnych detergentów.

	<u>14. Wypłukanie ust</u> Należy przepłukać usta wodą, nie należy połykać wody. <u>15. Wyrzucenie urządzenia</u> Inhalator Vertical-Haler jest przeznaczony do stosowania tylko z dołączonym lekiem i żadnym innym. Jeżeli pacjent otrzyma nowe opakowanie z nowym inhalatorem Vertical-Haler, należy pamiętać o wyrzuceniu starego inhalatora. <u>Dodatkowe środki ostrożności:</u> NIE WOLNO wymieniać się inhalatorem Vertical-Haler z innymi osobami. Istnieje poważne ryzyko zakażenia krzyżowego. Można wyrzucać z innymi odpadami domowymi. Inhalatora należy używać tylko z danym lekiem, zgodnie ze wskazaniem. NIE WOLNO otwierać kapsułki i dotykać proszku. NIE WOLNO umieszczać w komorze inhalatora więcej niż jednej kapsułki ani umieszczać dwóch różnych leków. Hałas w pomieszczeniu może utrudniać nasłuchiwanie, czy urządzenie pracuje właściwie. Zaleca się używanie urządzenia w cichym pomieszczeniu. W celu uzyskania dodatkowych informacji dotyczących stosowania inhalatora należy skontaktować się z lekarzem lub farmaceutą. NIE WOLNO demontować inhalatora. W przypadku jakichkolwiek problemów, które mogą spowodować, że inhalator stanie się niezdalny do dalszego użytku, użytkownik powinien przesłać go do Podmiotu Odpowiedzialnego za wprowadzenie do obrotu w opakowaniu, które zachowa integralność fizyczną. Wszelkie poważne incydenty, które miały związek z inhalatorem, należy zgłosić Podmiotowi Odpowiedzialnemu oraz właściwemu krajowemu organowi nadzoru.
--	---

Kapsułka produktu leczniczego Nuodil 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 na atropinę, lub jej pochodne, takie jak ipratropium lub oksytropium.

Ten produkt leczniczy nie jest przeznaczony dla pacjentów, którzy nie potrafią samodzielnie kontrolować swojego oddechu.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Tiotropiowego bromku, jako leku rozszerzającego oskrzela przeznaczonego do stosowania raz na dobę w terapii podtrzymującej, nie należy stosować w doraźnym leczeniu 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 niedawno przebyłym (w przeciągu 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, a przeciwcholinergiczne działanie produktu leczniczego może wpływać na te zaburzenia.

W związku z tym, że 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), tiotropiowy bromek należy stosować jedynie w przypadku, gdy spodziewana korzyść dla pacjenta przewyższa potencjalne ryzyko. Nie ma długotrwałego doświadczenia dotyczącego stosowania tiotropiowego bromku u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (patrz punkt 5.2).

Należy przestrzec pacjentów, aby podczas inhalacji tiotropiowy bromek nie dostał się do oczu. Pacjenta należy uprzedzić, że może to spowodować wystąpienie lub zaostrzenie objawów jaskry z wąskim kątem, ból oka lub dyskomfort, przemijające niewyraźne widzenie, widzenie tęczyowej obwódki wokół źródła światła lub zmienione widzenie kolorów, jednocześnie z zaczerwienieniem oczu wywołanym przekrwieniem spojówek i obrzękiem rogówki. W przypadku wystąpienia któregośkolwiek z tych objawów, pacjent powinien przerwać stosowanie tiotropiowego bromku i niezwłocznie skonsultować się z lekarzem specjalistą.

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

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

Dzieci i młodzież

Produktu leczniczego Nuodil nie należy stosować u osób w wieku poniżej 18 lat. Nie ustalono skuteczności i bezpieczeństwa stosowania tego produktu u dzieci i młodzieży.

Substancje pomocnicze

Kapsułka produktu Nuodil zawiera 5,2 mg laktozy jednowodnej.

Ta ilość laktozy zwykle nie powinna powodować następstw zdrowotnych u pacjentów z nietolerancją. Pacjenci z rzadko występującą, dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy nie powinni stosować tego produktu leczniczego.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Chociaż nie przeprowadzono żadnych formalnych badań dotyczących interakcji leku, podawano tiotropiowy bromek w postaci proszku do inhalacji równocześnie z innymi lekami bez wystąpienia klinicznie istotnych interakcji lekowych.

Dotyczy to sympatykomimetycznych leków rozszerzające oskrzela, metyloksantyny, doustnych i wziewnych sterydów, powszechnie stosowanych w leczeniu POChP.

Stosowanie LABA (*ang. Long Acting Beta Agonist* - długo działający lek β -mimetyczny) lub ICS (*ang. Inhaled Corticosteroid* - wziewny glikokortykosteroid) nie miało wpływu na ekspozycję na tiotropiowy bromek.

Nie badano jednoczesnego podawania tiotropiowego bromku i innych leków przeciwwcholinergicznym dlatego ich stosowanie 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 istotnych klinicznie (patrz punkt 5.3). W celu zachowania ostrożności zaleca się unikać stosowania produktu Nuodil w okresie ciąży.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy tiotropiowy bromek przenika do mleka ludzkiego. Pomimo, że wyniki badań przeprowadzonych w okresie laktacji u gryzoni wskazują, że tylko niewielkie ilości tiotropiowego bromku przenikają do mleka, stosowanie produktu leczniczego Nuodil 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 produktu leczniczego Nuodil należy podjąć, biorąc pod uwagę korzyści dla dziecka, wynikające z karmienia piersią oraz korzyści dla matki wynikające ze stosowania produktu leczniczego Nuodil.

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. Jeżeli wystąpią zawroty głowy, niewyraźne widzenie lub ból głowy, mogą wpływać na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Wiele wymienionych działań niepożądanych związana jest z przeciwwcholinergicznym działaniem produktu Nuodil.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

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

Częstość występowania została określona na podstawie następującej konwencji:

Bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1000$); 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
<i>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</i>	
Odwodnienie	Częstość nieznana
<i>Zaburzenia układu nerwowego</i>	
Zawroty głowy	Niezbyt często
Ból głowy	Niezbyt często
Zaburzenia smaku	Niezbyt często
Bezsensowność	Rzadko
<i>Zaburzenia oka</i>	
Niewyraźne widzenie	Niezbyt często
Jaskra	Rzadko
Zwiększone ciśnienie wewnątrzgałkowe	Rzadko
<i>Zaburzenia serca</i>	
Migotanie przedsionków	Niezbyt często
Częstoskurcz nadkomorowy	Rzadko
Tachykardia	Rzadko
Kołatanie serca	Rzadko
<i>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</i>	
Zapalenie gardła	Niezbyt często
Dysfonia	Niezbyt często
Kaszel	Niezbyt często
Skurcz oskrzeli	Rzadko
Krwawienie z nosa	Rzadko
Zapalenie krtani	Rzadko
Zapalenie zatok	Rzadko
<i>Zaburzenia żołądka i jelit</i>	
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
<i>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej, zaburzenia układu immunologicznego</i>	
Wysypka	Niezbyt często
Pokrzywka	Rzadko
Świąd	Rzadko
Nadwrażliwość (w tym reakcje natychmiastowe)	Rzadko
Obrzęk naczynioruchowy	Rzadko
Reakcje anafilaktyczne	Częstość nieznana
Zakażenie skórne, owrzodzenie skóry	Częstość nieznana
Suchość skóry	Częstość nieznana
<i>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</i>	
Obrzęk stawów	Częstość nieznana

<i>Zaburzenia nerek i dróg moczowych</i>	
Bolesne lub utrudnione oddawanie moczu	Niezbyt często
Zatrzymanie moczu	Niezbyt często
Zakażenie dróg moczowych	Rzadko

Opis wybranych działań niepożądanych

W kontrolowanych badaniach klinicznych często obserwowano działania niepożądane wynikające z działania przeciwocholinergicznego, 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 tiotropiowy bromek (0,2%).

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

Inne szczególne grupy pacjentów

Częstość występowania objawów wynikających z przeciwocholinergicznego działania 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

Fax: +48 22 49-21-309

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

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

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

Jednakże, po podaniu zdrowym ochotnikom do 340 mikrogramów tiotropiowego bromku w pojedynczej dawce wziewnej nie zaobserwowano działań niepożądanych związanych z ogólnoustrojowym działaniem przeciwocholinergicznym. 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 przyjęciu 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: Inne leki stosowane w chorobach obturacyjnych dróg oddechowych podawane drogą wziewną, leki przeciwocholinergiczne, kod ATC: R03B B04

Mechanizm działania

Tiotropiowy bromek jest długo działającym, wybiórczym antagonistą receptorów muskarynowych, w medycynie klinicznej określanym jako lek przeciwocholinergiczny. Poprzez wiązanie się z receptorami muskarynowymi w mięśniówce gładkiej oskrzeli, tiotropiowy bromek hamuje cholinergiczne (związujące oskrzela) działanie acetylocholino wydzielanej na zakończeniach nerwów przywspółczulnych. Wykazuje on podobne powinowactwo do poszczególnych podtypów receptora muskarynowego (od M_1 do M_5). Tiotropiowy bromek, działając jako kompetycyjny i odwracalny antagonist receptorów M_3 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 M_3 , przy czym okres połowicznej dysocjacji jest znacznie dłuższy w porównaniu z ipratropium. Jako lek przeciwocholinergiczny o strukturze N-czwartorzędowej, tiotropiowy bromek stosowany wziewnie odznacza się wybiórczym, miejscowym działaniem na oskrzela. Stężenia terapeutyczne, przy których nie występują ogólnoustrojowe objawy działania przeciwocholinergicznego mieszczą się w dopuszczalnym zakresie.

Działanie farmakodynamiczne

Rozszerzenie oskrzeli jest głównie wynikiem działania miejscowego (w drogach oddechowych), a nie ogólnoustrojowego. Dysocjacja tiotropium od receptora M_2 jest szybsza niż w przypadku receptora M_3 , czego przejawem w czynnościowych badaniach *in vitro* była (kinetycznie zależna) selektywność podtypu receptora M_3 względem M_2 . Duża siła działania i wolna dysocjacja od receptora znalazły swoje kliniczne odzwierciedlenie w postaci znaczącego i długotrwałego działania rozszerzającego oskrzela u pacjentów z POChP.

Elektrofizjologia serca

Elektrofizjologia: w badaniu dotyczącym wpływu na odstęp QT z udziałem 53 zdrowych ochotników, tiotropiowy bromek podawany w dawkach 18 mikrogramów oraz 54 mikrogramów (tj. dawka trzykrotnie większa od dawki terapeutycznej), przez 12 dni, nie powodował znaczącego wydłużenia odstępu QT w zapisie EKG.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Zasadniczy program fazy klinicznej obejmował cztery roczne i dwa półroczne badania z randomizacją i podwójnie ślepą próbą, z udziałem 2663 pacjentów (1308 otrzymywało tiotropiowy bromek). Program roczny obejmował dwa badania z kontrolą placebo i dwa z kontrolą aktywną (ipratropium). Dwa badania trwające 6 miesięcy przeprowadzono z kontrolą placebo i salmeterolem. 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 tiotropiowego bromku raz na dobę pozwalało uzyskać znaczącą poprawę czynności płuc (nasiloną objętość wydechu pierwszosekundowa FEV_1 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 tiotropiowego bromku powodowało znaczącą poprawę porannych i wieczornych wyników pomiaru PEFr (szczytowy przepływ wydechowy), ustaloną na podstawie codziennych zapisów pacjenta. Działanie rozszerzające oskrzela tiotropiowego bromku 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

Tiotropiowy bromek powodował znaczącą poprawę u pacjentów z dusznością (jak oceniono z zastosowaniem przejściowego wskaźnika duszności, ang. TDI - *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 wpływ na stopień zmniejszenia uczucia duszności powysiłkowej. W badaniach tych wykazano, że przyjmowanie tiotropiowego bromku przez 6 tygodni znacząco poprawiło 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 zaślepionym badaniu klinicznym z randomizacją oraz kontrolą placebo z udziałem 492 pacjentów, tiotropiowy bromek poprawił jakość życia związaną ze stanem zdrowia, jak wykazano za pomocą kwestionariusza *St. George's Respiratory Questionnaire* (SGRQ) na podstawie punktacji ogólnej. Odsetek pacjentów przyjmujących tiotropiowy bromek, którzy uzyskali znaczącą poprawę w zakresie ogólnej punktacji SGRQ (to znaczy więcej niż 4 jednostki) był o 10,9% wyższy w porównaniu z placebo (59,1% w grupie stosującej tiotropiowy bromek 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 znamienna statystycznie.

Zaostrzenia POChP

W badaniu klinicznym z randomizacją i podwójnie ślepą próbą, kontrolowanym placebo, z udziałem 1829 pacjentów z umiarkowaną do bardzo ciężkiej postacią POChP wykazano, że tiotropiowy bromek statystycznie znamiennie zmniejsza odsetek pacjentów, u których wystąpiło nasilenie POChP (32,2% do 27,8%) oraz statystycznie znamiennie zmniejsza liczbę zaostrzeń do 19% (1,05 do 0,85 zdarzeń w przeliczeniu na pacjenta na rok stosowania produktu leczniczego). Ponadto, 7% pacjentów przyjmujących tiotropiowy bromek 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 ekspozycji).

Roczne randomizowane podwójnie zaślepione i podwójnie maskowane, prowadzone w równoległych grupach badanie porównało wpływ leczenia tiotropiowym bromkiem w dawce 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 7376 pacjentów z POChP i zaostrzeniami przebytymi w okresie ostatniego roku.

Tabela 1: Zestawienie punktów końcowych zaostżeń

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

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

W porównaniu do salmeterolu, tiotropiowy bromek spowodował wydłużenie czasu do pierwszego zaostżenia (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). Tiotropiowy bromek spowodował również wydłużenie czasu do pierwszego ciężkiego zaostżenia (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 5993 pacjentów (3006 pacjentów otrzymywało placebo, a 2987 otrzymywało tiotropiowy bromek), poprawa FEV₁ w wyniku stosowania tiotropiowego bromku, w porównaniu do placebo, utrzymywała się przez czteroletni okres obserwacji. W grupie pacjentów leczonych tiotropiowym bromkiem, 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 tiotropiowego bromku 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 wyniosło 0,84, 95% CI = 0,73; 0,97). Leczenie tiotropiowym bromkiem 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 tiotropiowego bromku /placebo wyniosło 0,81, 95% CI = 0,65; 0,999).

Badania tiotropium z aktywną kontrolą

Długotrwałe badanie kliniczne z aktywną kontrolą przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby z randomizacją i okresem obserwacji do 3 lat, zostało przeprowadzone w celu porównania skuteczności i bezpieczeństwa tiotropiowego bromku jako inhalacja suchym proszkiem oraz tiotropiowego bromku podawanego jak inhalacja miękką mgiełką (5 694 pacjentów otrzymujących tiotropiowy bromek jako inhalację suchym proszkiem, 5711 pacjentów otrzymujących tiotropiowy bromek jako inhalacja miękką mgiełką). 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 tiotropiowego bromku podawanego jako inhalacja suchym proszkiem i dla tiotropiowego bromku podawanego jako inhalacja miękką mgiełką [współczynnik ryzyka (tiotropiowy bromek jako inhalacja suchym proszkiem/ tiotropiowy bromek jako inhalacja miękką mgiełką) 1,02 przy 95% CI: 0,97 do 1,08]. Mediana dla liczby dni do pierwszego zaostrzenia POChP wynosiła 719 dni dla tiotropiowego bromku podawanego jako inhalacja suchym proszkiem i 719 dla tiotropiowego bromku podawanego jako inhalacja miękką mgiełką.

Działanie rozkurczające oskrzela dla tiotropiowego bromku podawanego jako inhalacja suchym proszkiem utrzymywało się w ciągu 120 tygodni i było podobne do tiotropiowego bromku podawanego jako inhalacja miękką mgiełką. Średnia różnica wartości FEV₁ pomiędzy tiotropiowym bromkiem podawanym jako inhalacja suchym proszkiem a tiotropiowym bromkiem podawanym jako inhalacja miękką mgiełką wynosiła -0,010 l (95% CI: 0,018 do 0,038 l).

W prowadzonym po dopuszczeniu do obrotu badaniu, porównującym tiotropiowy bromek podawany jako inhalacja miękką mgiełką i tiotropiowy bromek podawany jako inhalacja suchym proszkiem, śmiertelność z jakiegokolwiek przyczyny (łącznie z obserwacją statusu życiowego) była podobna dla tiotropiowego bromku podawanego jako inhalacja suchym proszkiem i tiotropiowego bromku podawanego jako inhalacja miękką mgiełką (współczynnik ryzyka (tiotropiowy bromek jako inhalacja suchym proszkiem/tiotropiowy bromek jako inhalacja miękką mgiełką) 1,04 z 95% CI: 0,91 do 1,19).

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek dołączania wyników badań 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

Informacje ogólne

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

Ogólna charakterystyka substancji czynnej po podaniu produktu leczniczego

Wchłanianie

Po podaniu produktu w postaci proszku do inhalacji u młodych, zdrowych ochotników, całkowita biodostępność wynosi 19,5%, co sugeruje dużą biodostępność frakcji trafiającej do płuc.

Całkowita biodostępność doustnych roztworów tiotropium wynosi 2-3%.

Maksymalne stężenie tiotropium w osoczu występuje po upływie 5-7 minut od inhalacji. W stanie stacjonarnym najwyższe stężenia tiotropium w osoczu u pacjentów z POChP wynosiły 12,9 pg/ml i szybko zmniejszały się, co jest charakterystyczne dla dystrybucji wielokompartimentowej. Stężenia w stanie stacjonarnym wynosiły 1,71 pg/ml.

Ekspozycja ogólnoustrojowa po inhalacji tiotropium z użyciem inhalatora suchego proszku była podobna do ekspozycji po inhalacji z użyciem inhalatora z miękką mgiełką.

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 wydała 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 ludzkiej wątroby.

Eliminacja

Efektywny 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 mikrogramów) niezmienionego leku wydała się z moczem w ciągu 24 godzin, pozostała część dawki, głównie niewchłonięta w jelitach, wydała się z kałem.

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

Liniowość lub nieliniowość

Tiotropium wykazuje liniową farmakokinetykę w zakresie dawek terapeutycznych niezależnie od formulacji.

Specjalne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku

Zgodnie z oczekiwaniem, podobnie jak w przypadku innych leków wydalanych głównie przez nerki, zaawansowany wiek pacjenta wiązał się ze zmniejszeniem klirensu nerkowego tiotropium (365 ml/min u pacjentów w wieku < 65 lat z POChP do 271 ml/min u pacjentów w wieku ≥ 65 lat z POChP). Nie skutkowało to 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) powodowały nieznaczne zwiększenie $AUC_{0-6,ss}$ (od 1,8 do 30% wyższe) i podobnymi wartościami $C_{max,ss}$ w porównaniu do pacjentów bez zaburzeń czynności nerek (Cl_{kr} >80 ml/min).

U pacjentów z POChP z umiarkowanymi do ciężkich zaburzeniami czynności nerek (Cl_{kr} < 50 ml/min), dożylne podanie tiotropium spowodowało dwukrotne zwiększenie ekspozycji na lek (82% wyższe $AUC_{0-4\text{ godz}}$ i 52% wyższe C_{max}) w porównaniu do pacjentów z POChP bez zaburzeń

czynności nerek, co zostało potwierdzone przez stężenie w osoczu 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 z POChP pochodzenia japońskiego

W porównaniu wyników badań, średnie stężenia tiotropiowego bromku w osoczu 10 minut po podaniu w postaci inhalacji, wartości w stanie stacjonarnym były 20% do 70% wyższe u pacjentów pochodzenia japońskiego w porównaniu do pacjentów z POChP rasy kaukaskiej. Nie obserwowano jednak wyższej śmiertelności lub ryzyka sercowego u pacjentów pochodzenia japońskiego 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 tego 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 tiotropiowego bromku. 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 kamicą pęcherza moczowego u szczurów.

Szkodliwy wpływ na przebieg ciąży, rozwój zarodka i płodu, poród lub rozwój pourodzeniowy można było wskazać tylko po zastosowaniu dawek toksycznych dla matki. Tiotropiowy bromek nie wykazywał 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

Laktoza jednowodna

Skład kapsułki twardej:

Żelatyna

Woda oczyszczona

Makrogol 4000

Tytanu dwutlenek (E 171)

Żelaza tlenek żółty (E 172)

Błękit brylantowy FCF (E 133)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata

Aparat do inhalacji Vertical-Haler należy wyrzucić po upływie 90 dni od pierwszego użycia.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry (nieodklejane) PA/Aluminium/PVC/Aluminium zawierające 10 kapsułek. Blistry pakowane są w tekturowe pudełko z inhalatorem lub bez inhalatora.

Pudełko tekturowe zawierające kapsułki: Kapsułki do inhalacji suchym proszkiem Nuodil są umieszczone w blistrach po 10 kapsułek, w pudełku tekturowym z ulotką informacyjną dla pacjenta.

Vertical-Haler to inhalator jednodawkowy wykonany z tworzywa sztucznego polimeru akrylonitrylobutadieno-styrenowego (ABS) i stali nierdzewnej. Materiały, które mają bezpośredni kontakt z lekiem w momencie inhalacji to: stal nierdzewna 304 (igły przekłuwające kapsułkę), akrylonitrylo-butadienostyren (ABS) (wchodzi w skład ustnika, przez który wydostaje się lek oraz komory kapsułki).

Pudełko tekturowe zawierające kapsułki i inhalator: Kapsułki do inhalacji suchym proszkiem Nuodil są umieszczone w blistrach po 10 kapsułek, w wewnętrznym pudełku, które jest umieszczone w większym pudełku tekturowym o odpowiednich wymiarach, zawierającym urządzenie Vertical-Haler (inhalator suchego proszku) i ulotkę.

Dostępne wielkości opakowań:

- pudełko tekturowe zawierające 30 kapsułek oraz inhalator suchego proszku
- pudełko tekturowe zawierające 60 kapsułek oraz inhalator suchego proszku
- pudełko tekturowe zawierające 90 kapsułek oraz inhalator suchego proszku
- pudełko tekturowe zawierające 30 kapsułek
- pudełko tekturowe zawierające 60 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

Zakłady Farmaceutyczne POLPHARMA S.A.
ul. Pelplińska 19, 83-200 Starogard Gdański

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO