

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

SPIRIVA, 18 µg/dawkę inhalacyjną, proszek do inhalacji w kapsułkach twardych

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda kapsułka zawiera 18 mikrogramów tiotropium (*Tiotropium*) w postaci bromku tiotropiowego jednowodnego mikronizowanego - 22,5 mikrograma.

Dawka dostarczona (uwalniana z ustnika aparatu do inhalacji HandiHaler) zawiera 10 mikrogramów tiotropium.

Substancja pomocnicza: laktoza jednowodna.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek do inhalacji w kapsułkach twardych.

Jasnozielone kapsułki twarde. Na każdej kapsułce nadrukowany jest kod leku TI 01 i logo firmy.

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1 Wskazania do stosowania

Tiotropium 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

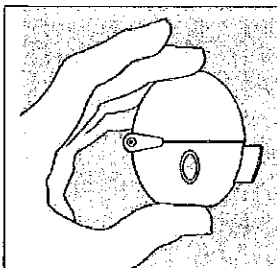
Zaleca się inhalację zawartości jednej kapsułki raz na dobę, o tej samej porze każdego dnia, za pomocą aparatu do inhalacji HandiHaler.

Bromek tiotropiowy może być inhalowany wyłącznie za pomocą aparatu do inhalacji HandiHaler.

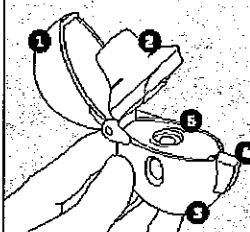
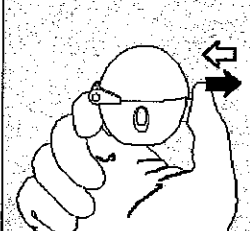
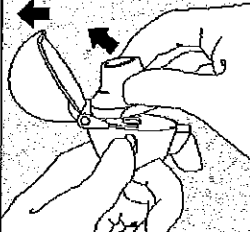
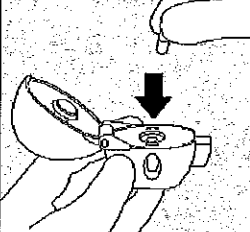
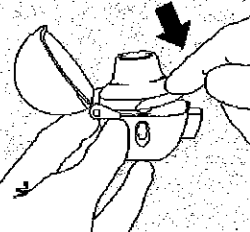
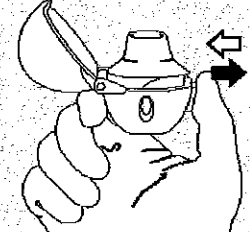

Nie należy stosować dawki większej niż zalecana.

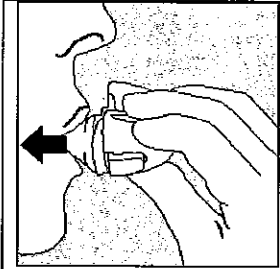
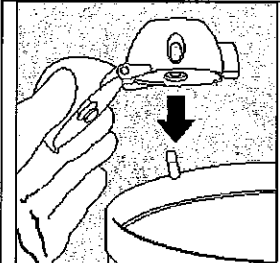
Kapsułek nie należy połykać.

#### Instrukcja użycia i obsługi aparatu do inhalacji HandiHaler

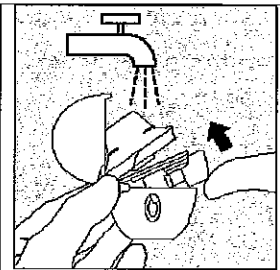


Należy dokładnie przestrzegać zaleceń lekarza dotyczących stosowania leku Spiriva. Aparat do inhalacji HandiHaler jest dostosowany tylko do kapsułek leku Spiriva. Nie należy go używać do podawania innych leków. Aparat do inhalacji HandiHaler można używać przez okres jednego roku.

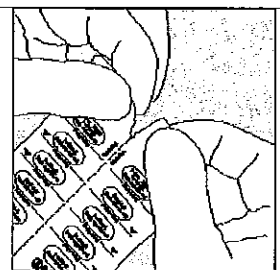
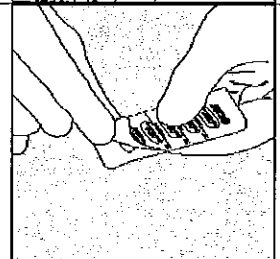
|   |   |
|---|---|
|    | <p>HandiHaler</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Osłona górna</li> <li>2. Ustnik</li> <li>3. Obudowa z okienkiem</li> <li>4. Przycisk przekłuwający</li> <li>5. Komora centralna</li> </ol>  |
|    | <p>1. Aby otworzyć osłonę górną należy wcisnąć całkowicie przycisk przekłuwający, a następnie go puścić.</p>  |
|    | <p>2. Należy otworzyć osłonę górną aparatu do inhalacji odciągając ją do góry.<br/>Następnie należy podnieść do góry ustnik.</p>  |
|   | <p>3. Bezpośrednio przed użyciem należy wyjąć kapsułkę z blistra (patrz rys. A, B, C na końcu instrukcji) i umieścić ją w komorze centralnej (5) w sposób pokazany na rysunku. Nie ma znaczenia, którym końcem kapsułka zostanie wprowadzona do komory.</p> |
|  | <p>4. Zamknąć dokładnie ustnik zatrzaszkując go. Osłonę górną pozostawić otwartą.</p>   |
|  | <p>5. Trzymając aparat do inhalacji HandiHaler z ustnikiem skierowanym ku górze, należy nacisnąć jeden raz do końca przycisk przekłuwający, a następnie go zwolnić. Kapsułka zostanie przekłuta, a lek przygotowany do inhalacji.</p>                       |
|  | <p>6. Wykonać głęboki wydech.</p> <p>Uwaga:<br/>Nigdy nie należy wydychać powietrza przez ustnik.</p>   |

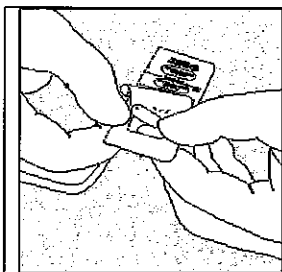
|   |   |
|---|---|
|  | <p>7. Przyłożyć aparat do inhalacji HandiHaler do ust, szczelnie zacisnąć wargi wokół ustnika. Trzymając głowę w pozycji pionowej wykonać powolny i głęboki wdech tak, aby słyszeć lub poczuć wibrację kapsułki. Nabrać jak najwięcej powietrza do płuc. Następnie wstrzymać oddech tak długo, jak długo nie stwarza to dyskomfortu, jednocześnie wyjąć aparat do inhalacji z ust. Powrócić do normalnego oddychania. Powtórzyć jeszcze jeden raz czynności opisane w punktach 6 i 7; pozwoli to na całkowite opróżnienie kapsułki.</p> |
|  | <p>8. Otworzyć ponownie ustnik i usunąć zużytą kapsułkę.<br/>W czasie, kiedy aparat do inhalacji nie jest używany, ustnik i osłona górna powinny być zamknięte.</p>   |

### Czyszczenie aparatu do inhalacji HandiHaler

|  |  |
|--|--|
|  | <p>Aparat do inhalacji HandiHaler należy myć raz w miesiącu. Otworzyć osłonę górną i ustnik, a następnie unosząc przycisk przekłuwający, otworzyć obudowę z okienkiem. Usunąć resztki proszku przemywając cały aparat do inhalacji ciepłą wodą. Strząsnąć nadmiar wody, po czym pozostawić otwarty aparat do inhalacji na powietrzu, na papierowym ręczniku do wysuszenia. Do całkowitego wysuszenia potrzeba ok. 24 godzin, najlepiej więc umyć aparat do inhalacji natychmiast po użyciu tak, aby był gotowy do podania następnej dawki. Jeżeli konieczne, zewnętrzną część ustnika można przetrzeć wilgotną, lecz nie moką, ściereczką.</p> |
|--|--|

### Wymywanie kapsułki z blistra

|   |  |
|---|--|
|  | <p>A. Oddzielić paski blistra, przerywając wzdłuż perforacji.</p>  |
|  | <p>B. Odciągnąć folię (tuż przed użyciem) aż odsłoni się jedna kapsułka. Jeżeli przez przypadek odsłoni się druga kapsułka w blistrze, należy ją wyrzucić.</p> |



### C. Wyjąć kapsułkę.

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

#### Szczególne grupy pacjentów

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

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek mogą stosować bromek tiotropiowy w zalecanej dawce. Pacjenci z umiarkowanymi do ciężkich zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny  $\leq 50$  ml/min) – patrz punkty: 4.4 i 5.2.

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

Dzieci i młodzież: Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności bromku tiotropiowego u dzieci i młodzieży, dlatego nie należy go stosować u pacjentów w wieku poniżej 18 lat.

#### **4.3 Przeciwwskazania**

Nadwrażliwość na bromek tiotropiowy, atropinę lub jej pochodne, takie jak ipratropium czy oksytropium, bądź też na substancję pomocniczą, laktosę jednowodną, która zawiera białka mleka.

#### **4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

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

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

Podobnie jak w przypadku innych leków przeciwcholinergicznym, należy zachować ostrożność podczas stosowania bromku tiotropiowego 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.

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  $\leq 50$  ml/min), bromek tiotropiowy należy stosować jedynie w przypadku, gdy spodziewana korzyść dla pacjenta przewyższa potencjalne ryzyko. Brak długoterminowego doświadczenia dotyczącego stosowania bromku tiotropiowego u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (patrz punkt 5.2).

Nie wolno dopuścić, aby podczas inhalacji bromek tiotropiowy dostał się do oczu. Pacjenta należy uprzedzić, że może to spowodować wystąpienie lub zaostrzenie objawów jaskry z wąskim kątem przesączania, 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 któregokolwiek z tych objawów, pacjent powinien przerwać stosowanie bromku tiotropiowego i niezwłocznie skonsultować się z lekarzem specjalistą.

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

Bromku tiotropiowego nie należy stosować częściej niż raz na dobę (patrz punkt 4.9).

Kapsułka produktu Spiriva zawiera 5,5 mg laktozy jednowodnej.

#### **4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji**

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

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

#### **4.6 Ciąża i laktacja**

Brak udokumentowanych danych klinicznych dotyczących stosowania bromku tiotropiowego u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach wykazały toksyczny wpływ na reprodukcję w połączeniu z toksycznością dla matki (patrz punkt 5.3).

Zagrożenie dla ludzi nie jest znane. Produktu Spiriva nie należy stosować w okresie ciąży, jeśli nie jest to bezwzględnie konieczne.

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

#### **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu**

Nie przeprowadzono badań nad wpływem produktu na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu.

Jeżeli wystąpią zawroty głowy, niewyraźne widzenie lub ból głowy, nie należy prowadzić pojazdów mechanicznych ani obsługiwać urządzeń mechanicznych w ruchu.

#### **4.8 Działania niepożądane**

##### **a) Opis ogólny**

Większość wymienionych działań niepożądanych związana jest z przeciwcholinergicznym działaniem produktu Spiriva.

b) Tabela działań niepożądanych

Częstość wymienionych poniżej działań niepożądanych została oszacowana na podstawie częstości działań niepożądanych zaobserwowanych w grupie 9149 pacjentów przyjmujących tiotropium w trakcie 26 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 ( $\geq 1/1\ 000$  do  $< 1/100$ ); rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1000$ ); bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ ); nie znana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

| Klasyfikacja układów i narządów (wg terminologii MedDRA)              | Częstość występowania |
|---|-----------------------|
| <b>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</b>                            |                       |
| Odwodnienie   | Nie znana*            |
| <b>Zaburzenia układu nerwowego</b>                                    |                       |
| Zawroty głowy   | Niezbyt często        |
| Ból głowy   | Niezbyt często        |
| Zaburzenia smaku  | Niezbyt często        |
| Bezsenna  | Rzadko                |
| <b>Zaburzenia oka</b>   |                       |
| Niewyraźne widzenie   | Niezbyt często        |
| Zwiększone ciśnienie wewnątrzgałkowe                                  | Rzadko                |
| Jaskra  | Rzadko                |
| <b>Zaburzenia serca</b>   |                       |
| Migotanie przedsionków  | Niezbyt często        |
| Częstoskurcz nadkomorowy  | Rzadko                |
| Tachykardia   | Rzadko                |
| Kołatanie serca   | Rzadko                |
| <b>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</b> |                       |
| Zapalenie gardła  | Niezbyt często        |
| Dysfonia  | Niezbyt często        |
| Kaszel  | Niezbyt często        |
| Skurcz oskrzeli   | Rzadko                |
| Krwawienie z nosa   | Rzadko                |
| Zapalenie krtani  | Rzadko                |
| Zapalenie zatok   | Rzadko                |
| <b>Zaburzenia żołądka i jelit</b>                                     |                       |
| Suchość błony śluzowej jamy ustnej                                    | Często                |
| Zapalenie jamy ustnej   | Niezbyt często        |
| Choroba refluksowa przełyku   | Niezbyt często        |
| Zaparcia  | Niezbyt często        |
| Nudności  | Niezbyt często        |
| Niedrożność jelit, w tym porażenna niedrożność jelit                  | Rzadko                |
| Zapalenie dziąseł   | Rzadko                |
| Zapalenie języka  | Rzadko                |

|  |                |
|--|----------------|
| Kandydoza części ustnej gardła   | Rzadko         |
| Dysfagia (utrudnione przełykanie)  | Rzadko         |
| Próchnica zębów  | Nie znana*     |
| <b><u>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej, zaburzenia układu immunologicznego</u></b> |                |
| Wysypka  | Niezbyt często |
| Pokrzywka  | Rzadko         |
| Świąd  | Rzadko         |
| Nadwrażliwość (w tym reakcje natychmiastowe)   | Rzadko         |
| Obrzęk naczynioruchowy   | Nie znana*     |
| Zakażenie skórne, owrzodzenie skóry  | Nie znana*     |
| Suchość skóry  | Nie znana*     |
| <b><u>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</u></b>                        |                |
| Obrzęk stawów  | Nie znana*     |
| <b><u>Zaburzenia nerek i dróg moczowych</u></b>  |                |
| Bolesne lub utrudnione oddawanie moczu   | Niezbyt często |
| Zatrzymanie moczu  | Niezbyt często |
| Zakażenie dróg moczowych   | Rzadko         |

\* brak działań niepożądanych przypisywanych tiotropium w grupie 9149 pacjentów przyjmujących tiotropium. Jednakże, wymienione działania niepożądane mogą być związane ze stosowaniem tiotropium

#### c) Informacje dotyczące poszczególnych ciężkich i (lub) często występujących działań niepożądanych

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

W 26 badaniach klinicznych suchość błony śluzowej jamy ustnej była przyczyną przerwania leczenia u 18 z 9149 pacjentów przyjmujących tiotropium (0,2%).

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

#### Dodatkowa informacja dotycząca szczególnych grup pacjentów

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

#### **4.9 Przedawkowanie**

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

Jednakże, po podaniu zdrowym ochotnikom do 340 mikrogramów bromku tiotropiowego w pojedynczej dawce wziewnej nie zaobserwowano działań niepożądanych związanych z ogólnoustrojowym działaniem przeciwocholinergicznym. Poza tym, po zastosowaniu u zdrowych ochotników bromku tiotropiowego 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 bromku tiotropiowego, stosowanej przez cztery tygodnie, nie zanotowano znaczących działań niepożądanych.

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

## 5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

### 5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwcholinergiczne; kod ATC: R03BB04

Bromek tiotropiowy jest długo działającym, wybiórczym antagonistą receptorów muskarynowych, w medycynie klinicznej określanym jako lek przeciwcholinergiczny. Poprzez wiązanie się z receptorami muskarynowymi w mięśniówce gładkiej oskrzeli, bromek tiotropiowy hamuje cholinergiczne (zwiążące oskrzela) działanie acetylocholino wydzielanej na zakończeniach nerwów przywspółczulnych. Wykazuje on podobne powinowactwo do poszczególnych podtypów receptora muskarynowego (od  $M_1$  do  $M_5$ ).

Bromek tiotropiowy, 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 przeciwcholinergiczny o strukturze N-czwartorzędowej, bromek tiotropiowy stosowany wziewnie odznacza się wybiórczym, miejscowym działaniem na oskrzela. Stężenia terapeutyczne, przy których nie występują ogólnoustrojowe objawy działania przeciwcholinergicznego mieszczą się w dopuszczalnym zakresie. Rozszerzenie oskrzeli jest 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: W badaniach dotyczących wpływu na odstęp QT z udziałem 53 zdrowych ochotników, produkt Spiriva podawany w dawkach 18  $\mu$ g oraz 54  $\mu$ g (tj. dawka trzykrotnie większa od dawki terapeutycznej), przez 12 dni, nie powodował znaczącego wydłużenia odstępu QT w zapisie EKG.

Zasadniczy program fazy klinicznej obejmował cztery roczne i dwa półroczne badania z randomizacją i podwójnie ślepą próbą, z udziałem 2663 pacjentów (1308 otrzymywało bromek tiotropiowy). 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. W wyżej wymienionych badaniach zastosowanie bromku tiotropiowego raz na dobę pozwalało uzyskać znaczącą poprawę czynności płuc (natężona objętość wydechowa pierwszosekundowa FEV<sub>1</sub> 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 bromku tiotropiowego powodowało znaczącą poprawę porannych i wieczornych wyników pomiaru PEFr (szczytowy przepływ wydechowy), ustaloną na podstawie codziennych zapisów pacjenta. Działanie rozszerzające oskrzela bromku tiotropiowego utrzymywało się przez okres jednego roku podawania leku, bez objawów tachyfilaksji.

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.

W badaniach długoterminowych (trwających 6 miesięcy i rok) wykazano istotne dla zdrowia skutki działania bromku tiotropiowego.

Bromek tiotropiowy wykazywał znaczącą poprawę u pacjentów z dusznością (jak oceniono z zastosowaniem Transition Dyspnea Index). Poprawa ta utrzymywała się przez cały okres leczenia.

W dwóch badaniach klinicznych z randomizacją i podwójnie ślełą próbą, kontrolowanych placebo z udziałem 433 pacjentów z umiarkowaną do ciężkiej postacią POChP badano stopień zmniejszenia uczucia duszności powysiłkowej. W badaniach tych wykazano, że przyjmowanie produktu Spiriva 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: 640 sekund w grupie przyjmującej produkt Spiriva w porównaniu do 535 sekund w grupie przyjmującej placebo, przy wyjściowym wyniku 492 sekund) i 28,3% (badanie B: 741 sekund w grupie przyjmującej produkt Spiriva w porównaniu do 577 sekund w grupie przyjmującej placebo, przy wyjściowym wyniku 537 sekund).

W badaniu klinicznym z randomizacją i podwójnie ślełą próbą, kontrolowanym placebo, z udziałem 1829 pacjentów z umiarkowaną do bardzo ciężkiej postacią POChP wykazano, że bromek tiotropiowy 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 bromek tiotropiowy 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).

W trwającym dziewięć miesięcy podwójnie ślełym badaniu klinicznym z randomizacją oraz kontrolą placebo z udziałem 492 pacjentów, produkt leczniczy Spiriva 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 produkt leczniczy Spiriva, 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 produkt Spiriva 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 znamieną statystycznie.

W trwającym cztery lata podwójnie zaślepionym badaniu klinicznym z randomizacją oraz kontrolą placebo z udziałem 5993 pacjentów (3006 pacjentów otrzymywało placebo, a 2987 otrzymywało produkt Spiriva), poprawa  $FEV_1$  w wyniku stosowania produktu leczniczego Spiriva, w porównaniu do placebo, utrzymywała się przez czteroletni okres obserwacji. W grupie pacjentów leczonych produktem Spiriva, 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  $FEV_1$  było porównywalne dla produktu Spiriva 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 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).

## 5.2 Właściwości farmakokinetyczne

### a) Wprowadzenie ogólne

Bromek tiotropiowy jest czwartorzędowym związkami amoniowym, nie wykazującym izomerii optycznej, bardzo słabo rozpuszczalnym w wodzie. Bromek tiotropiowy 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.

#### b) 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. Ze względu na budowę chemiczną cząsteczki (IV-rzędowa struktura amoniowa), jak i na podstawie wyników badań *in vitro*, należy się spodziewać, że bromek tiotropiowy słabo się wchłania z przewodu pokarmowego (10-15%). Całkowita biodostępność doustnych roztworów bromku tiotropiowego wynosi 2-3%. Maksymalne stężenie bromku tiotropiowego w osoczu występuje po upływie 5 minut od inhalacji. Nie należy się spodziewać, aby pokarm miał wpływ na wchłanianie bromku tiotropiowego.

##### Dystrybucja:

Lek wiąże się w 72% z białkami osocza i wykazuje objętość dystrybucji 32 l/kg. W stanie stacjonarnym stężenia bromku tiotropiowego w osoczu u pacjentów z POChP osiągały maksymalną wartość 17 – 19 pg/ml po upływie 5 minut od inhalacji dawki 18 mikrogramów i szybko zmniejszały się, co jest charakterystyczne dla dystrybucji wielokompartimentowej. Stężenia w osoczu w stanie stacjonarnym wynosiły 3-4 pg/ml. 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 bromku tiotropiowego przez barierę krew-mózg nie jest znaczący.

##### Biotransformacja:

Stopień biotransformacji jest mały. Wykazano, że u młodych, zdrowych ochotników 74% dawki podanej dożylnie wydala się w postaci niezmienionej z moczem. Ester bromku tiotropiowego ulega nieenzymatycznemu rozkładowi do alkoholu (N-metyloskopina) i kwasu ditienyloglikolowego, 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. Bromek tiotropiowy, nawet w stężeniach większych niż lecznicze, nie hamuje aktywności CYP 1A1, 1A2, 2B6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 lub 3A w mikrosomach wątroby ludzkiej.

##### Wydalenie:

Końcowy okres półtrwania w fazie eliminacji bromku tiotropiowego wynosi od 5 do 6 dni po inhalacji. Całkowity klirens po podaniu dożylnym u młodych, zdrowych ochotników wynosił 880 ml/min przy różnicach indywidualnych 22%. Po podaniu dożylnym bromek tiotropiowy jest wydalany głównie w postaci niezmienionej z moczem (74%). Po podaniu leku w postaci proszku do inhalacji 14% zastosowanej dawki wydala się z moczem, pozostała część dawki, głównie niewchłonięta w jelitach, wydala się z kałem.

Klirens nerkowy bromku tiotropiowego 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, stan stacjonarny uzyskiwano po 2-3 tygodniach, bez późniejszej kumulacji.

##### Liniowość/nieliniowość:

Bromek tiotropiowy wykazuje liniową farmakokinetykę w zakresie dawek terapeutycznych zarówno po podaniu dożylnym, jak i po podaniu suchego proszku do inhalacji.

Wzrostowa i Ciężarowa  
Fundament Polityki Lekowej i Farmacji  
00-952 Warszawa  
ul. Matejki 45

### c) Charakterystyka poszczególnych grup 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 bromku tiotropiowego (326 ml/min u pacjentów w wieku < 58 lat z POChP do 163 ml/min u pacjentów w wieku > 70 lat z POChP), co można wytłumaczyć zmniejszeniem czynności nerek. Po podaniu wziewnym wydalanie bromku tiotropiowego z moczem zmniejszyło się od 14% (u młodych, zdrowych ochotników) do około 7% (u pacjentów z POChP); jednakże stężenie leku w osoczu nie zmieniało się w znaczący sposób wraz z wiekiem u pacjentów z POChP, jeśli odniesie się je do różnic występujących między poszczególnymi pacjentami i różnic u danego pacjenta (43% zwiększenie  $AUC_{0-4 \text{ godz}}$  po podaniu produktu w postaci proszku do inhalacji).

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek: Podobnie jak w przypadku innych leków wydalanych głównie przez nerki, zaburzenie czynności nerek prowadziło do zwiększenia stężenia leku w osoczu i zmniejszenia klirensu nerkowego leku zarówno po wlewie dożylnym, jak i po podaniu w postaci suchego proszku do inhalacji. Łagodne zaburzenia czynności nerek ( $Cl_{kr}$  50-80 ml/min), które często występują u pacjentów w podeszłym wieku, powodowały nieznaczne zwiększenie stężenia bromku tiotropiowego w osoczu (39% zwiększenie  $AUC_{0-4 \text{ godz}}$  po wlewie dożylnym). U pacjentów z POChP z umiarkowanymi do ciężkich zaburzeniami czynności nerek ( $Cl_{kr}$  < 50 ml/min), dożylnie podanie bromku tiotropiowego spowodowało dwukrotne zwiększenie stężenia leku w osoczu (82% zwiększenie  $AUC_{0-4 \text{ godz}}$ ), co zostało potwierdzone po podaniu suchego proszku do inhalacji.

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

Dzieci: Patrz punkt 4.2.

### d) Związek farmakokinetyki z farmakodynamiką

Parametry farmakokinetyczne produktu 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 przeciwcholinergicznymi właściwościami bromku tiotropiowego. 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. Bromek tiotropiowy nie wykazywał działania teratogennego ani u szczurów, ani u królików.

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 mikronizowana  
Laktoza jednowodna 200 M

Skład kapsułki żelatynowej:

Żelatyna  
Makrogol 3350  
Tytanu dwutlenek (E171)  
Żelaza tlenek żółty (E172)  
Indygotyna (E 132)

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

### **6.3 Okres ważności**

2 lata.

Po pierwszym otwarciu blistra: 9 dni.

Aparat do inhalacji HandiHaler należy wyrzucić po upływie 12 miesięcy od pierwszego użycia.

### **6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu**

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C, nie zamrażać.

### **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Blistry Al/PVC/(Al+PA) zawierające po 10 kapsułek umieszczone w tekturowym pudełku lub blistry Al/PVC/(Al+PA) zawierające po 10 kapsułek, wraz z aparatem do inhalacji HandiHaler, umieszczone w tekturowym pudełku.

HandiHaler jest aparatem do inhalacji pojedynczych dawek produktu, wykonanym z tworzywa sztucznego (ABS) i stali nierdzewnej.

Wielkość opakowań:

- Tekturowe pudełko zawierające 30 kapsułek (3 blistry)
- Tekturowe pudełko zawierające aparat do inhalacji HandiHaler i 30 kapsułek (3 blistry)
- Tekturowe pudełko zawierające 90 kapsułek (9 blistrów)

Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

### **6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania**

Brak szczególnych wymagań.

## **7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Boehringer Ingelheim International GmbH  
Binger Strasse 173  
D-55216 Ingelheim/Rhein  
Niemcy

WYDZIAŁ FARMACJI  
Urząd Rejonowy Państwowej Inspekcji Farmaceutycznej  
00-852 Warszawa  
ul. Międzolecie 45

**8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

9851

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU / DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

30.03.2003 / 19.03.2008 / 10.12.2008

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

2011-01-27

WARSZAWSKI URZĄD OCHRONY PATENTÓW  
Urząd Patentowy Rzeczypospolitej Polskiej  
00-962 Warszawa  
ul. Katowicka 18