

## 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Srivasso, 18 µg, proszek do inhalacji w kapsułce twardej

## 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

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

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

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: Jedna kapsułka zawiera około 5,5 miligrama laktozy (jednowodnej).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

## 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek do inhalacji w kapsułkach twardych.

Jasnozielone kapsułki twarde zawierające proszek do inhalacji. Na każdej kapsułce nadrukowany jest kod produktu TI 01 i nadrukowane jest 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

#### Dawkowanie

Ten produkt leczniczy jest przeznaczony wyłącznie do stosowania wziewnego.

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

Nie należy stosować dawki większej niż zalecana.

Kapsułki zawierające bromek tiotropiowy mogą być stosowane tylko wziewnie. Nie stosować doustnie.

Kapsulek zawierających bromek tiotropiowy nie należy połykać.

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

#### 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 punkt 4.4 i punkt 5.2.

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby mogą stosować bromek tiotropiowy 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.

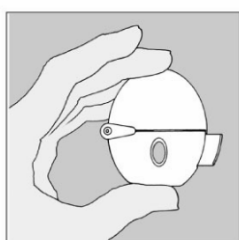
### *Mukowiscydoza*

Nie określono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu leczniczego Srivasso 18 µg u dzieci i młodzieży. Brak dostępnych danych.

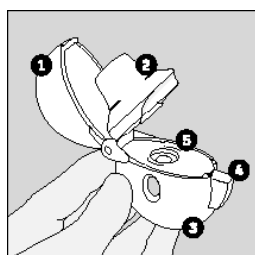
### Sposób podawania

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

### Instrukcja użycia i obsługi aparatu do inhalacji

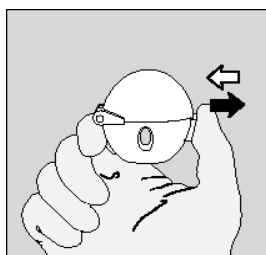


Należy dokładnie przestrzegać zaleceń lekarza dotyczących stosowania leku Srivasso. Aparat do inhalacji HandiHaler jest dostosowany tylko do kapsułek leku Srivasso. Nie należy go używać do podawania innych leków. Aparat do inhalacji HandiHaler można używać przez okres jednego roku.

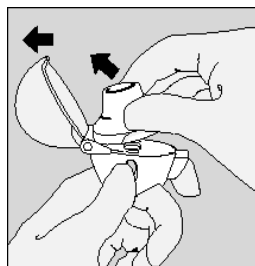


Aparat do inhalacji HandiHaler:

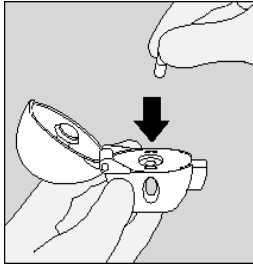
- 1 Oslona górna
- 2 Ustnik
- 3 Obudowa z okienkiem
- 4 Przycisk przekłuwający
- 5 Komora centralna



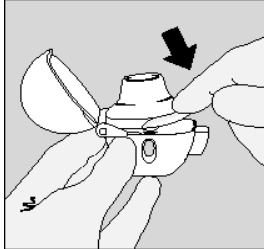
1. Aby otworzyć osłonę górną, należy wcisnąć całkowicie przycisk przekłuwający, a następnie go puścić.



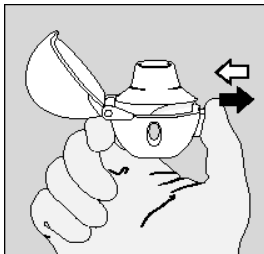
2. Należy otworzyć osłonę górną aparatu do inhalacji, odciągając ją do góry. Następnie należy podnieść do góry ustnik.



3. Bezpośrednio przed użyciem należy wyjąć kapsułkę leku Srivasso z blistra (patrz punkt „Wyjmowanie kapsułki z blistra”) i umieścić ją w komorze centralnej (5) w sposób pokazany na rysunku. Nie ma znaczenia, którym końcem kapsułka zostanie wprowadzona do komory.

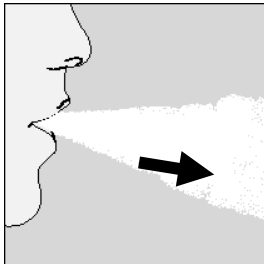


4. Zamknąć dokładnie ustnik, zatrzaszkując go. Osłonę górną pozostawić otwartą.



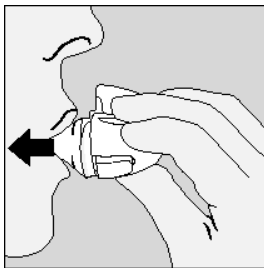
5. Trzymając aparat do inhalacji HandiHaler z ustnikiem skierowanym ku górze, należy nacisnąć jeden raz do końca przycisk przekłuwający, a następnie go zwolnić.

Kapsułka zostanie przekłuta, a lek przygotowany do inhalacji.



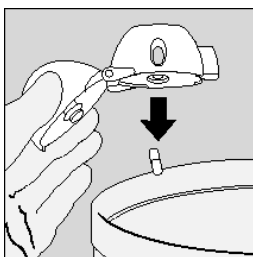
6. Wykonać głęboki wydech.

Ważne: Nigdy nie należy wydychać powietrza przez ustnik.



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.

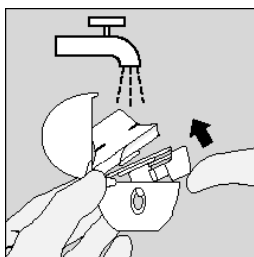
Nabrać jak najwięcej powietrza do płuc. Następnie wstrzymać oddech tak długo, jak długo nie stwarza to dyskomfortu, jednocześnie wyjąć aparat do inhalacji HandiHaler z ust. Powrócić do normalnego oddychania. Powtórzyć jeszcze jeden raz czynności opisane w punktach 6 i 7; pozwoli to na całkowite opróżnienie kapsułki.



8. Otworzyć ponownie ustnik. Usunąć pustą kapsułkę z inhalatora i wyrzucić ją.

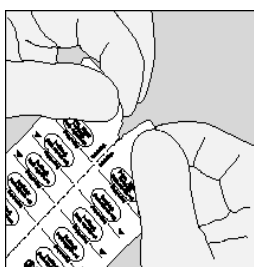
W czasie kiedy aparat do inhalacji HandiHaler nie jest używany, ustnik i osłona górna powinny być zamknięte.

## Czyszczenie aparatu do inhalacji HandiHaler

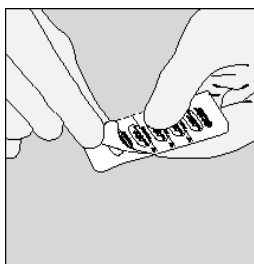


Aparat do inhalacji HandiHaler należy myć raz w miesiącu. Otworzyć osłonę górną i ustnik. Następnie unosząc przycisk przekłuwający, otworzyć obudowę z okienkiem. Usunąć resztki proszku, przemywając cały aparat do inhalacji ciepłą wodą. Strząsnąć nadmiar wody, po czym pozostawić otwarty aparat do inhalacji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

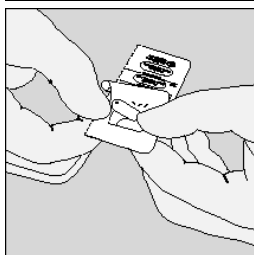
## Wymowanie kapsułki z blistra



A. Oddzielić paski blistra, przerywając wzdłuż perforacji.



B. Odciągnąć folię (tuż przed użyciem), aż odsłoni się jedna kapsułka. Jeżeli przez przypadek odsłoni się druga kapsułka w blisterze, należy ją wyrzucić.



C. Wyjąć kapsułkę.

Kapsułka leku Srivasso 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 atropinę lub jej pochodne, takie jak ipratropium czy oksytropium.

### 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 w doraźnym leczeniu 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.

Należy zachować ostrożność podczas stosowania tiotropium u pacjentów z przebyłym ostatnio (< 6 miesięcy) zawałem mięśnia sercowego; z jakąkolwiek niestabilną lub zagrażającą życiu arytmia serca lub arytmia 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 antycholinergiczne 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  $\leq 50$  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 tęczowej 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 Srivasso zawiera 5,5 mg laktozy jednowodnej. Taka ilość nie powoduje zazwyczaj problemów u pacjentów z nietolerancją laktozy. Pacjenci z rzadko występującą, dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktozy typu Lapp lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy nie powinni stosować tego produktu.

#### **4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi 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.

Stosowanie LABA lub ICS nie miało wpływu na ekspozycję na tiotropium.

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 Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

##### Ciąża

Istnieją tylko bardzo ograniczone dane dotyczące stosowania tiotropium u kobiet w okresie ciąży. Badania na zwierzętach nie wykazały bezpośredniego lub pośredniego szkodliwego wpływu na reprodukcję w

dawkach istotnych klinicznie (patrz punkt 5.3). W celu zachowania ostrożności zaleca się unikanie stosowania produktu Srivasso w okresie ciąży.

#### Karmienie piersią

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 Srivasso 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 Srivasso, należy podjąć, biorąc pod uwagę korzyści dla dziecka wynikające z karmienia piersią oraz korzyści dla matki wynikające ze stosowania produktu leczniczego.

#### 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, nie należy prowadzić pojazdów ani obsługiwać maszyn.

### **4.8 Działania niepożądane**

#### Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Wiele z wymienionych działań niepożądanych związanych jest z przeciwcholinergicznym działaniem produktu Srivasso.

#### Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Częstość działań niepożądanych wymienionych poniżej została oszacowana na podstawie częstości działań niepożądanych (tj. działań przypisanych tiotropium) zaobserwowanych w grupie 9647 pacjentów przyjmujących tiotropium 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).

<b>Klasyfikacja układów i narządów (wg terminologii MedDRA)</b>	<b>Częstość występowania</b>
<b><u>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</u></b>	
Odwodnienie	Częstość nieznana
<b><u>Zaburzenia układu nerwowego</u></b>	
Zawroty głowy	Niezbyt często
Ból głowy	Niezbyt często
Zaburzenia smaku	Niezbyt często
Bezsenność	Rzadko
<b><u>Zaburzenia oka</u></b>	
Niewyraźne widzenie	Niezbyt często
Jaskra	Rzadko
Zwiększone ciśnienie wewnątrzgałkowe	Rzadko

<b>Klasyfikacja układów i narządów (wg terminologii MedDRA)</b>	<b>Częstość występowania</b>
<b><u>Zaburzenia serca</u></b>	
Migotanie przedsionków	Niezbyt często
Częstoskurcz nadkomorowy	Rzadko
Tachykardia	Rzadko
Kołatanie serca	Rzadko

<b><u>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</u></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><u>Zaburzenia żołądka i jelit</u></b>	
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
<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	Rzadko
Reakcje anafilaktyczne	Częstość nieznana
Zakażenia lub owrzodzenia skórne	Częstość nieznana
Suchość skóry	Częstość nieznana
<b><u>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</u></b>	
Obrzęk stawów	Częstość nieznana
<b><u>Zaburzenia nerek i dróg moczowych</u></b>	
Bolesne lub utrudnione oddawanie moczu	Niezbyt często
Zatrzymanie moczu	Niezbyt często
Zakażenie układu moczowego	Rzadko

### Opis wybranych działań niepożądanych

Najczęściej obserwowanymi działaniami niepożądanymi w kontrolowanych badaniach klinicznych były działania związane z przeciwocholinergicznym działaniem produktu, 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 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 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 181 C, 02-222 Warszawa, tel: +48 22 492 13 01, faks: +48 22 492 13 09; e-mail: ndl@urpl.gov.pl.

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

## **4.9 Przedawkowanie**

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

Po podaniu zdrowym ochotnikom do 340 mikrogramów bromku tiotropiowego w pojedynczej dawce wziewnej nie zaobserwowano jednak 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: Inne leki stosowane w chorobach obturacyjnych dróg oddechowych podawane drogą wziewną, leki przeciwocholinergiczne;  
kod ATC: R03B B04

### Mechanizm działania

Bromek tiotropiowy jest długo działającym, wybiórczym antagonistą receptorów muskarynowych, w medycynie klinicznej określanym jako lek przeciwocholinergiczny. Poprzez wiązanie się z receptorami muskarynowymi w mięśniówce gładkiej oskrzeli bromek tiotropiowy hamuje cholinergiczne (związujące oskrzela) działanie acetylocholino wydzielanej na zakończeniach nerwów przywspółczulnych. Wykazuje on podobne powinowactwo do poszczególnych podtypów receptora muskarynowego (od M1 do M5). Bromek tiotropiowy, 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 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.

#### 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 badaniu dotyczącym wpływu na odstęp QT z udziałem 53 zdrowych ochotników produkt Srivasso podawany 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

Zasadniczy program fazy klinicznej obejmował cztery roczne i dwa półroczne badania z randomizacją i podwójnie ślełą 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.

#### *Czynność płuc*

Zastosowanie bromku tiotropiowego raz na dobę pozwalało uzyskać znaczącą poprawę czynności płuc (natężona objętość wydechowa 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 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.

#### Badania kliniczne (do 12 miesięcy)

##### *Duszność, tolerancja wysiłku*

Bromek tiotropiowy powodował 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 ślełą próbą, kontrolowanych placebo z udziałem 433 pacjentów z umiarkowaną do ciężkiej postacią POChP badano wpływ zmniejszenia uczucia duszności na tolerancję wysiłku. W badaniach tych wykazano, że przyjmowanie produktu Srivasso 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 ślepych badaniu klinicznym z randomizacją oraz kontrolą placebo z udziałem 492 pacjentów produkt leczniczy Srivasso 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 Srivasso, 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 produkt Srivasso 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 jednostki dla poddomeny „objawy”, 3,91 jednostki dla poddomeny „aktywność” oraz 3,61 jednostki dla poddomeny „wpływ na życie codzienne”. Poprawa w każdej z wymienionych poddomen była znamienne 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 bromek tiotropiowy statystycznie znamienne zmniejsza odsetek pacjentów, u których wystąpiły zaostrzenia POChP (32,2% do 27,8%) oraz statystycznie znamienne zmniejsza liczbę zaostrzeń o 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).

Roczne randomizowane podwójnie zaślepione i podwójnie maskowane badanie prowadzone w równoległych grupach porównało wpływ leczenia produktem Srivasso 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 zaostrzeń

Punkt końcowy	Srivasso 18 mikrogramów N = 3707	Salmeterol 50 mikrogramów (HFA pMDI) N = 3669	Współczynnik (95% CI)	Wartość p
Czas [dni] do pierwszego zaostrzenia†	187	145	0,83 (0,77 - 0,90)	< 0,001
Czas do pierwszego ciężkiego zaostrzenia (hospitalizacja)§	-	-	0,72 (0,61 - 0,85)	< 0,001
Pacjenci, u których wystąpiło $\geq 1$ zaostrzenie, n (%)*	1 277 (34,4)	1 414 (38,5)	0,90 (0,85 - 0,95)	< 0,001
Pacjenci, u których wystąpiło $\geq 1$ ciężkie zaostrzenie (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 zaostrzeniami jest za mały.

\* Liczba pacjentów, u których wystąpiło zdarzenie, została przeanalizowana za pomocą testu Cochra-Mantela-Haenszela ze stratyfikacją wg danych z połączonych ośrodków; współczynnik odnosi się do współczynnika ryzyka.

W porównaniu do salmeterolu produkt Srivasso spowodował 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;  $P < 0,001$ ). Produkt Srivasso spowodował 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 (powyżej roku, do czterech lat)

W trwającym cztery lata podwójnie ślepych badaniu klinicznym z randomizacją oraz kontrolą placebo z udziałem 5993 pacjentów (3006 pacjentów otrzymywało placebo, a 2987 otrzymywało produkt Srivasso) poprawa FEV<sub>1</sub> w wyniku stosowania produktu leczniczego Srivasso, w porównaniu do placebo, utrzymywała się przez czteroletni okres obserwacji. W grupie pacjentów leczonych produktem Srivasso, 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<sub>1</sub> było porównywalne dla produktu Srivasso 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 (współczynnik ryzyka HR tiotropium/placebo wyniósł 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 przypadku na 100 pacjentów na rok, ryzyko względne tiotropium/placebo wyniosło 0,81; 95% CI = 0,65; 0,999).

#### Badanie z aktywną kontrolą tiotropium

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 produktów Srivasso HandiHaler oraz Spiriva Respimat (5 694 pacjentów otrzymywało produkt Srivasso HandiHaler; 5 711 pacjentów otrzymywało produkt Spiriva Respimat;).

Pierwszorzędownymi punktami końcowymi były czas do pierwszego zaostrzenia POChP, czas do zgonu z jakiegokolwiek przyczyny oraz najmniejsze FEV<sub>1</sub> (przed podaniem dawki) w badaniu cząstkowym (906 pacjentów).

Czas do pierwszego zaostrzenia POChP był liczbowo podobny zarówno w badaniu Srivasso HandiHaler jak i Spiriva Respimat (wskaźnik ryzyka [Srivasso HandiHaler/Spiriva Respimat] 1,02 przy 95% CI: 0,97 do 1,08). Mediana dla liczby dni do pierwszego zaostrzenia POChP wynosiła 719 dni dla produktu Srivasso HandiHaler i 756 dni dla produktu Spiriva Respimat.

Rozszerzające oskrzela działanie produktu Srivasso HandiHaler utrzymywało się przez ponad 120 tygodni i zbliżone było do działania produktu Spiriva Respimat. Średnia różnica w najmniejszym FEV<sub>1</sub> dla produktu Srivasso HandiHaler w porównaniu z produktem Spiriva Respimat wynosiła 0,010 L (95% CI -0,018 do 0,038 L).

W prowadzonym po dopuszczeniu do obrotu badaniu TioSpir, porównującym produkty Spiriva Respimat i Srivasso HandiHaler, śmiertelność z jakiegokolwiek przyczyny (łącznie z obserwacją statusu życiowego) była podobna w czasie badania dla Spiriva Respimat i Srivasso HandiHaler (współczynnik ryzyka [Srivasso HandiHaler/Spiriva Respimat]) 1,04 przy 95% CI: 0,91 do 1,19).

#### Dzieci i młodzież

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

## 5.2 Właściwości farmakokinetyczne

### a) Wprowadzenie ogólne

Bromek tiotropiowy jest czwartorzędowym związkami amoniowym, niewykazującym 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. Całkowita biodostępność doustnych roztworów tiotropium wynosi 2–3%. Maksymalne stężenie tiotropium w osoczu występuje po upływie 5-7 minut od inhalacji.

W stanie stacjonarnym maksymalne stężenia tiotropium w osoczu u pacjentów z POChP osiągały wartość 12,9 pg/ml i szybko zmniejszały się, co jest charakterystyczne dla dystrybucji wielokompartimentowej. Stężenia w osoczu w stanie stacjonarnym wynosiły 1,71 pg/ml. Ekspozycja ogólnoustrojowa po inhalacji tiotropium z użyciem inhalatora HandiHaler była podobna do ekspozycji po inhalacji z użyciem inhalatora Respimat.

*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 bromku tiotropiowego przez barierę krew-mózg nie jest znaczący.

*Metabolizm:* Stopień biotransformacji jest mały. Wykazano, że u młodych, zdrowych ochotników 74% dawki podanej dożylnie wydalano w postaci niezmiennionej z moczem. Ester bromku tiotropiowego 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. 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.

*Eliminacja:* Efektywny okres półtrwania tiotropium wynosi od 27 do 45 godzin u pacjentów z POChP. Całkowity klirens po podaniu dożylnym u młodych, zdrowych ochotników wynosił 880 ml/min. Po podaniu dożylnym tiotropium jest wydalane głównie w postaci niezmiennionej z moczem (74%). Po podaniu leku w postaci proszku do inhalacji u pacjentów z POChP do stanu stacjonarnego 7% (1,3 µg) niezmiennionego leku wydalano z moczem w ciągu 24 godzin, a pozostała część, głównie niewchłonięta w jelitach, wydalano z kałem. Klirens nerkowy tiotropium jest większy od klirensu kreatyniny, co wskazuje na wydzielanie leku do moczu. Podczas długotrwałego, wziewnego stosowania produktu raz na dobę u pacjentów z POChP farmakokinetyczny stan stacjonarny uzyskiwano do 7-go dnia, bez późniejszej kumulacji.

*Liniowość lub nieliniowość:* Tiotropium wykazuje liniową farmakokinetykę w zakresie dawek terapeutycznych niezależnie od formułacji.

### 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 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 odpowiednim zwiększeniem wartości  $AUC_{0-6ss}$  lub  $C_{max,ss}$ .

*Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek:* Po podaniu tiotropium w postaci inhalacji raz na dobę do stanu stacjonarnego u pacjentów z POChP łagodne zaburzenia czynności nerek ( $Cl_{kr}$  50–80 ml/min) skutkowały nieznacznie wyższymi wartościami  $AUC_{0-6,ss}$  (1,8-30% wyższe) i wartościami  $C_{max,ss}$  podobnymi do obserwowanych u 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 podane tiotropium spowodowało dwukrotne zwiększenie całkowitej ekspozycji na lek (82% wyższe  $AUC_{0-4godz}$  i 52% wyższe  $C_{max}$ ) w porównaniu do pacjentów z POChP i niezaburzoną czynnością nerek, co zostało potwierdzone przez stężenia 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 wydalany przede wszystkim przez nerki (74% dawki u młodych, zdrowych ochotników) i ulega prostej, nieenzymatycznej reakcji hydrolizy estru z wytworzeniem farmakologicznie nieaktywnych produktów.

*Japońscy pacjenci 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

### d) Zależności farmakokinetyczno-farmakodynamiczne

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 przeciwocholinergicznymi 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 kamicą 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. W badaniu wpływu na 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 produktu.

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 (zawierająca białko mleka)

### **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 podczas przechowywania**

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

Nie zamrażać.

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

Blistry Al/PVC/Al zawierające po 10 kapsulek.

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

Dostępne opakowania i dołączone urządzenia:

- Tekturowe pudełko zawierające 30 kapsulek (3 blistry)
- Tekturowe pudełko zawierające 60 kapsulek (6 blistrów)
- Tekturowe pudełko zawierające 90 kapsulek (9 blistrów)
- Tekturowe pudełko zawierające aparat do inhalacji HandiHaler i 10 kapsulek (1 blister)
- Tekturowe pudełko zawierające aparat do inhalacji HandiHaler i 30 kapsulek (3 blistry)
- Opakowanie szpitalne: Opakowanie zbiorcze zawierające 5 tekturowych pudełek po 30 kapsulek wraz z aparatem do inhalacji HandiHaler
- Opakowanie szpitalne: Opakowanie zbiorcze zawierające 5 tekturowych pudełek po 60 kapsulek

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**

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

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

22882

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

2015.12.16

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

2017.11.23