CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Tiobro, 18 mikrogramów, proszek do inhalacji w kapsułce twardej

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

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

Dostarczana dawka (dawka opuszczająca ustnik inhalatora RS01) to 10 mikrogramów tiotropium.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu
Każda kapsułka zawiera 12,48 miligrama laktozy (jednowodnej).

Wykaz wszystkich substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek do inhalacji w kapsułce twardej

Przezroczyste kapsułki twarde zawierające proszek do inhalacji.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Tiotropium jest wskazane jako leczenie podtrzymujące rozszerzające oskrzela, aby łagodzić objawy pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie
Produkt leczniczy przeznaczony wyłącznie do podawania wziewnego.
Zalecane dawkowanie bromku tiotropiowego to inhalacja zawartości jednej kapsułki raz na dobę za pomocą inhalatora RS01 o tej samej porze dnia.
Nie należy przekraczać zalecanej dawki.
Kapsułki bromku tiotropiowego są przeznaczone wyłącznie do inhalacji, a nie do przyjmowania doustnego. Nie wolno połykać kapsułek bromku tiotropiowego.
Bromek tiotropiowy należy wdychać wyłącznie przy użyciu inhalatora RS01.

Szczególne grupy pacjentów
Pacjenci w podeszłym wieku mogą stosować bromek tiotropiowy w zalecanej dawce.

Pacjenci z zaburzeniem czynności nerek mogą stosować bromek tiotropiowy w zalecanej dawce. W przypadku pacjentów z umiarkowanym do ciężkiego zaburzeniem czynności nerek (klirens kreatyniny ≤ 50 ml/min), patrz punkt 4.4 oraz punkt 5.2.
Pacjenci z zaburzeniem czynności wątroby mogą stosować bromek tiotropiowy w zalecanej dawce (patrz punkt 5.2).

Dzieci i młodzież
POChP
Nie ma istotnego zastosowania u dzieci i młodzieży (w wieku poniżej 18 lat) we wskazaniu podanym w punkcie 4.1.

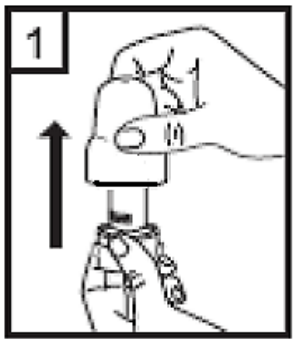
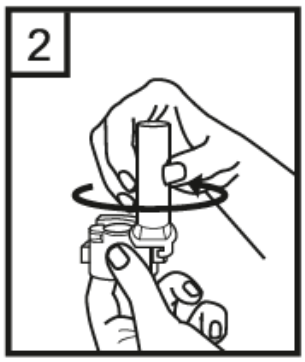
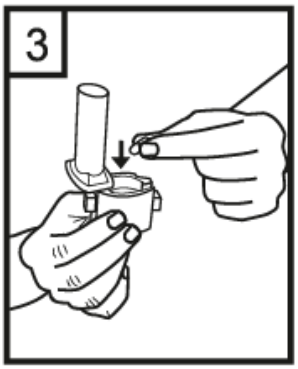
Mukowiscydoza
Nie określono bezpieczeństwa i skuteczności produktu leczniczego Tiobro, 18 mikrogramów u dzieci i młodzieży. Nie ma dostępnych danych.

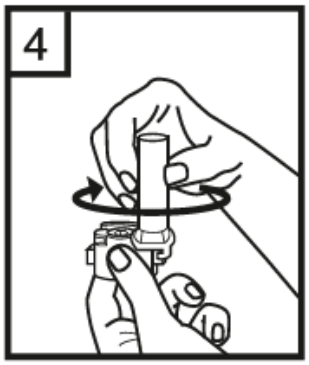
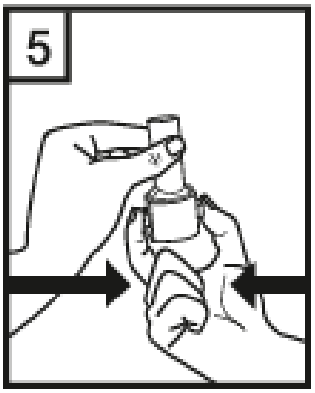
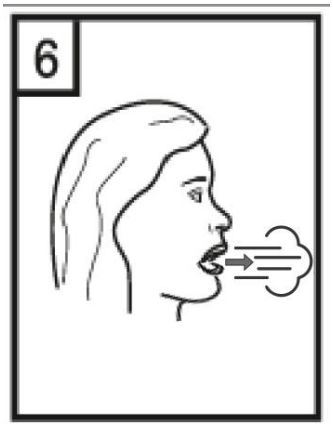
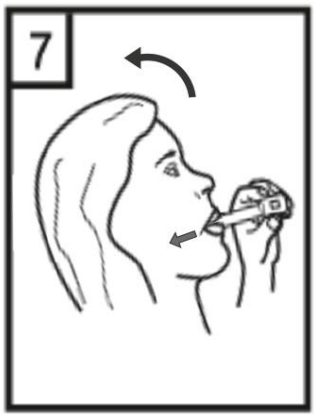
Sposób podawania
Aby zapewnić prawidłowe podawanie tego produktu leczniczego pacjent powinien być przeszkolony w stosowaniu inhalatora RS01 przez lekarza lub inny fachowy personel opieki zdrowotnej.

Instrukcje obsługi i stosowania
Należy pamiętać, aby uważnie przestrzegać instrukcji lekarza dotyczących stosowania produktu leczniczego Tiobro. Inhalator RS01 jest opracowany specjalnie dla produktu leczniczego Tiobro. Nie należy stosować go w celu przyjmowania jakichkolwiek innych leków. Inhalatora RS01 można używać do czasu skończenia leku zawartego w danym pudełku.

Instrukcja użycia

Należy przestrzegać instrukcji użycia podanej przez lekarza. Nie należy przyjmować dawki większej niż zalecana.

	1 — Zdjąć zatyczkę z ustnika.
	2 — Mocno trzymać podstawę wyrobu i obrócić ustnik w kierunku zgodnym ze strzałką jak wskazano na wyrobie, aby go otworzyć.
	3 — Upewnić się, że palce są całkowicie suche. Wyjąć jedną kapsułkę z opakowania i umieścić poziomo w komorze kapsułki w podstawie wyrobu. Istotne jest, aby wyjąć tylko jedną kapsułkę z opakowania tuż przed użyciem. WAŻNE: Nie umieszczać kapsułki w ustniku!

	4 — Zamknąć obracając ustnik do tyłu, aż będzie słyszalne „kliknięcie”.
	5 — W jaki sposób uwolnić proszek z kapsułki: • Trzymać wyrób pionowo z ustnikiem skierowanym do góry. • Przebić kapsułkę naciskając jednocześnie i tylko raz przyciski z boku. WAŻNE: Kapsułka może na tym etapie rozpaść się i w trakcie inhalacji małe kawałki kapsułki mogą przedostać się do ust lub gardła. Jest to jednak całkowicie nieszkodliwe, ponieważ kapsułka jest jadalna.
	6 — Dokonać pełnego wydechu. WAŻNE: Zawsze proszę unikać oddychania do ustnika.
	7 — W jaki sposób wdychać proszek do dróg oddechowych: • Umieścić ustnik w ustach i odchylić nieco głowę do tyłu. • Chwycić mocno ustnik wargami. • Dokonać wdechu przez inhalator RS01 wykonując długi, powolny i możliwie najgłębszy wdech. • Wstrzymać oddech tak długo jak to możliwe i wyjąć inhalator RS01 z ust. Dokonać wydechu przez nos. WAŻNE: Powinien być słyszalny furkoczący dźwięk w obszarze nad komorą kapsułki. Jeżeli nie słychać dźwięku,

	otworzyć komorę kapsułki i sprawdzić, czy kapsułka nie jest zablokowana. Następnie powtórzyć kroki 6 i 7. NIE naciskać ponownie przycisków w celu zwolnienia kapsułki.
8 — Otworzyć komorę kapsułki i sprawdzić, czy pozostał jakikolwiek proszek. Jeżeli tak, powtórzyć kroki 6, 7 i 8.	
9 — Po użyciu wyjąć i wyrzucić pustą kapsułkę. Postępować zgodnie z tymi samymi instrukcjami, jak zalecane przez lekarza w przypadku wszelkich innych kapsułek.	
10 — Wytrzeć ustnik i komorę kapsułki SUCHĄ, czystą ściereczką, aby usunąć wszelkie pozostałości kurzu. Można w tym celu użyć również czystego, miękkiego pędzelka. NIE używać wody do czyszczenia wyrobu. Następnie zamknąć ustnik i założyć na niego zatyczkę.	

Po zastosowaniu inhalatora RS01 należy zawsze przepłukać jamę ustną i gardło wodą i wypluć pozostałość. Może to zapobiec rozwinięciu się zakażeń grzybiczych w jamie ustnej.

Czyszczenie:
Wytrzeć ustnik i komorę kapsułki suchą, czystą ściereczką, aby usunąć wszelkie pozostałości kurzu. Można w tym celu użyć również czystego, miękkiego pędzelka.
Nie używać wody do czyszczenia wyrobu.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1 albo atropinę lub jej pochodne, np. ipratropium lub oksytropium.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Bromek tiotropiowy, jako przyjmowany raz dziennie środek rozszerzający oskrzela, nie powinien być stosowany do początkowego leczenia ostrych epizodów skurczu oskrzeli, tj. nie jako terapia ratunkowa.

Natychmiastowe reakcje nadwrażliwości mogą wystąpić po podaniu bromku tiotropiowego w proszku do inhalacji.

Biorąc pod uwagę jego aktywność antycholinergiczną, bromek tiotropiowy powinien być stosowany ostrożnie u pacjentów z jaskrą z wąskim kątem przesączania, przerostem gruczołu krokowego lub niedrożnością szyjki pęcherza moczowego (patrz punkt 4.8).

Wdychane produkty lecznicze mogą powodować wywoływane przez wdychanie skurcze oskrzeli.

Tiotropium należy stosować ostrożnie u pacjentów z niedawnym zawałem mięśnia sercowego w okresie < 6 miesięcy; jakimikolwiek niestabilnymi lub zagrażającymi życiu arytmiami serca lub arytmią serca wymagającą interwencji albo zmiany terapii lekowej w ciągu ostatniego roku; hospitalizacją z powodu niewydolności serca (klasa III lub IV wg NYHA) w ciągu minionego roku. Tacy pacjenci byli wyłączeni z badań klinicznych i na takie schorzenia może wpływać antycholinergiczny mechanizm działania.

Ponieważ stężenie w osoczu rośnie wraz ze zmniejszaniem się czynności nerek u pacjentów z umiarkowaną do ciężkiej niewydolnością nerek (klirens kreatyniny ≤ 50 ml/min), bromek tiotropiowy należy stosować jedynie, gdy oczekiwane korzyści przewyższają potencjalne ryzyko. Nie ma długotrwałego doświadczenia u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek (patrz punkt 5.2).

Pacjentów należy ostrzec, aby unikali przedostawania się proszku leku do ich oczu. Należy im zalecić, że może to spowodować wytrącenie się lub pogorszenie jaskry z wąskim kątem przesączania, bólu lub dyskomfort oka, czasowe rozmycie widzenia, halo wzrokowe lub barwne obrazy związane z zaczerwienieniem oczu z powodu przekrwienia spojówek i obrzęku rogówki. Jeżeli wystąpi jakakolwiek kombinacja tych objawów ocznych, pacjenci powinni zaprzestać stosowania bromku tiotropiowego i niezwłocznie skonsultować się ze specjalistą.

Suchość w ustach, którą obserwowano w przypadku leczenia antycholinergicznego może być długoterminowo związana z próchnicą zębów.

Bromek tiotropiowy należy stosować nie częściej niż raz dziennie (patrz punkt 4.9).

Kapsułki produktu leczniczego Tiobro zawierają 12,48 mg laktozy jednowodnej. Taka ilość normalnie nie powoduje problemów u pacjentów z nietolerancją laktozy. Pacjenci z rzadkimi problemami dziedzicznymi nietolerancji galaktozy, brakiem laktazy lub nieprawidłowym wchłanianiem glukozy-galaktozy nie powinni przyjmować tego produktu leczniczego. Substancja pomocnicza laktoza jednowodna może zawierać niewielkie ilości białek mleka mogące powodować reakcje alergiczne.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Chociaż nie przeprowadzono formalnych badań interakcji lekowych, bromek tiotropiowy w proszku do inhalacji był stosowany jednocześnie z innymi lekami bez klinicznych dowodów interakcji lekowych. Te leki obejmują sympatykomimetycznne środki rozszerzające oskrzela, metyloksantyny, sterydy doustne i wziewne często stosowane w leczeniu POChP.

Nie stwierdzono, by stosowanie LABA lub ICS wpływało na narażenie na tiotropium.

Jednoczesne podawanie bromku tiotropiowego z innymi lekami antycholinergicznymi nie było badane i dlatego nie jest zalecane.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża
Dostępne są bardzo ograniczone dane na temat stosowania tiotropium u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach nie wskazują na bezpośrednie lub pośrednie szkodliwe działanie pod względem toksycznego wpływu na reprodukcję w zakresie istotnych klinicznie dawek (patrz punkt 5.3). Jako środek zaradczy preferowane jest unikanie stosowania produktu leczniczego Tiobro w trakcie ciąży.

Karmienie piersią
Nie wiadomo, czy bromek tiotropiowy przenika do mleka ludzkiego. Mimo badań na gryzoniach, które wykazały, że przenikanie bromku tiotropiowego do mleka następuje w niewielkich ilościach, produktu leczniczego Tiobro nie zaleca się stosować w trakcie karmienia piersią. Bromek tiotropiowy jest związkiem długo działającym. Należy podjąć decyzję, czy kontynuować/odstawić karmienie piersią lub kontynuować/odstawić terapię produktem leczniczym Tiobro biorąc pod uwagę korzyści z karmienia piersią dla dziecka oraz korzyści z terapii produktem leczniczym Tiobro dla kobiety.

Płodność
Nie ma dostępnych danych klinicznych dotyczących płodności w przypadku tiotropium. Badanie niekliniczne przeprowadzone z użyciem tiotropium nie wykazało jakichkolwiek działań niepożądanych na płodność (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn

Nie przeprowadzono badań wpływu na zdolność kierowania pojazdami i obsługiwanie maszyn. Występowanie zawrotów głowy, rozmytego widzenia lub bólu głowy może wpływać na zdolność kierowania pojazdami i obsługiwania maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa
Wiele wymienionych działań niepożądanych można przypisać antycholinergicznym właściwościom produktu leczniczego Tiobro.

Tabelaryczne podsumowanie działań niepożądanych
Częstości przypisane do niżej wymienionych działań niepożądanych opierają się na surowych częstościach występowania działań niepożądanych leku (tj. działań przypisywanych tiotropium) obserwowanych w grupie tiotropium (9 647 pacjentów) z 28 połączonych badań klinicznych kontrolowanych placebo z okresami leczenia od czterech tygodni do czterech lat.

Częstości zdefiniowano przy użyciu następującej konwencji:
Bardzo często (≥ 1/10); często (≥ 1/100 do < 1/10); niezbyt często (≥ 1/1000 do < 1/100); rzadko (≥ 1/10 000 do < 1/1000); bardzo rzadko (< 1/10 000), nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

System klas narządów / Preferowany termin MedDRA	**Częstość**
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	
Odwodnienie	Nieznana
Zaburzenia układu nerwowego	
Zawroty głowy	Niezbyt często
Ból głowy	Niezbyt często
Zaburzenia smaku	Niezbyt często
Bezsenność	Rzadko
Zaburzenia oka	
Zaburzenia widzenia	Niezbyt często
Jaskra	Rzadko
Podwyższenie ciśnienia śródocznego	Rzadko
Zaburzenia serca	
Migotanie przedsionków	Niezbyt często
Tachykardia nadkomorowa	Rzadko
Tachykardia	Rzadko
Palpitacje	Rzadko
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	
Zapalenie gardła	Niezbyt często
Dysfonia	Niezbyt często
Kaszel	Niezbyt często
Skurcz oskrzeli	Rzadko
Krwawienie z nosa	Rzadko
Zapalenie krtani	Rzadko
Zapalenie zatok	Rzadko
Zaburzenia żołądka i jelit	
Suchość w ustach	Często
Choroba refluksowa żołądka i przełyku	Niezbyt często
Zaparcie	Niezbyt często
Kandydoza przełyku	Niezbyt często

System klas narządów / Preferowany termin MedDRA	**Częstość**
Niedrożność jelit, w tym porażenna niedrożność jelit	Rzadko
Zapalenie dziąseł	Rzadko
Zapalenie języka	Rzadko
Utrudnione połykanie	Rzadko
Zapalenie jamy ustnej	Rzadko
Nudności	Rzadko
Próchnica zębów	Nieznana
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej, zaburzenia układu immunologicznego	
Wysypka	Niezbyt często
Pokrzywka	Rzadko
Świąd	Rzadko
Nadwrażliwość (w tym reakcje natychmiastowe)	Rzadko
Obrzęk naczynioruchowy	Rzadko
Reakcja anafilaktyczna	Nieznana
Zakażenie skóry, owrzodzenie skóry	Nieznana
Suchość skóry	Nieznana
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	
Obrzęk stawu	Nieznana
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	
Bolesne lub trudne oddawanie moczu	Niezbyt często
Zatrzymanie moczu	Niezbyt często
Zakażenie dróg moczowych	Rzadko

Opis wybranych reakcji niepożądanych
W kontrolowanych badaniach klinicznych, często obserwowanymi działaniami niepożądanymi były niepożądane skutki antycholinergiczne, takie jak suchość w ustach, która występowała u około 4% pacjentów.
W 28 badaniach klinicznych suchość w ustach prowadziła do odstawienia u 18 spośród 9 647 pacjentów leczonych tiotropium (0,2 %).

Ciężkie działania niepożądane spójne z działaniami antycholinergicznymi obejmowały jaskrę, zaparcie i niedrożność jelit, w tym porażenna niedrożność jelit jak również zatrzymanie moczu.

Inne szczególne grupy pacjentów
Wraz ze wzrostem wieku może występować wzrost działań antycholinergicznych.

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. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane do:
Departament Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Al. Jerozolimskie 181C
PL-02 222 Warszawa
Tel.: + 48 22 49 21 301
Faks: + 48 22 49 21 309
mailto:Strona internetowa: https://smz.ezdrowie.gov.pl.

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Wysokie dawki bromku tiotropiowego mogą prowadzić do antycholinergicznych objawów podmiotowych i przedmiotowych.

Jednak nie było układowych antycholinergicznych działań niepożądanych po pojedynczej dawce wziewnej do 340 mikrogramów bromku tiotropiowego u zdrowych ochotników. Dodatkowo u zdrowych ochotników nie było istotnych działań niepożądanych oprócz suchości w ustach po 7 dniach dawkowania do 170 mikrogramów bromku tiotropiowego. W wieloośrodkowym badaniu dawki u pacjentów z POChP z maksymalną dawką dobową 43 mikrogramy bromku tiotropiowego przez cztery tygodnie nie zaobserwowano znaczących działań niepożądanych.

Ostre zatrucie po nieumyślnym przyjęciu doustnym kapsułek bromku tiotropiowego jest nieprawdopodobne ze względu na niską biodostępność po podaniu doustnym.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Inne leki chorób zablokowanych dróg oddechowych, leki wziewne, antycholinergiczne, kod ATC: R03B B04

Mechanizm działania
Bromek tiotropiowy to długo działający, swoisty receptor antagonisty muskarynowego w medycynie klinicznej zwany środkiem antycholinergicznym. Wiążąc się z receptorami muskarynowymi w mięśniach gładkich oskrzeli, bromek tiotropiowy hamuje cholinergiczne (zwężające oskrzela) działanie acetylocholiny uwalnianej z zakończeń nerwów przywspółczulnych. Ma podobne powinowactwo do podtypów receptorów muskarynowych, od M_1 do M_5. W drogach oddechowych bromek tiotropiowy kompetycyjnie i odwracalnie antagonizuje receptory M_3, powodując rozluźnienie. Efekt był zależny od dawki i trwał ponad 24 godziny. Długi czas trwania jest przypuszczalnie spowodowany bardzo powolną dysocjacją od receptora M_3, wykazując znacząco dłuższy okres półtrwania dysocjacji niż ipratropium. Jako N-czwartorzędowy związek antycholinergiczny, bromek tiotropiowy jest miejscowo (oskrzelowo-) selektywny podczas podawania przez inhalację, wykazując akceptowalny zakres terapeutyczny zanim mogą wystąpić układowe skutki antycholinergiczne.

Rezultat działania farmakodynamicznego
Rozszerzanie oskrzeli jest przede wszystkim efektem lokalnym (na drogi oddechowe), a nie układowym.
Dysocjacja od receptorów M_2 jest szybsza niż od receptorów M_3, co w funkcjonalnych badaniach in vitro wywoływało (kontrolowaną kinetycznie) selektywność podtypu receptora M_3 zamiast M_2. Duża siła i wolna dysocjacja od receptora znalazła swoją korelację kliniczną w znaczącym i długotrwałym rozszerzaniu oskrzeli u pacjentów z POChP.

Elektrofizjologia serca
Elektrofizjologia: W dedykowanym badaniu odcinka QT obejmującym 53 zdrowych ochotników, tiotropium w dawce 18 mikrogramów i 54 mikrogramów (tj. trzykrotność dawki terapeutycznej) przez 12 dni nie wykazywało znaczącego wydłużenia odstępów QT EKG.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania
Program rozwoju klinicznego obejmował cztery jednoroczne i dwa sześciomiesięczne randomizowane, prowadzone metodą podwójnie ślepej próby badania z udziałem 2 663 pacjentów (1 308 otrzymujących bromek tiotropiowy). Program jednoroczny obejmował dwa badania kontrolowane placebo i dwa badania z kontrolą czynną (ipratropium). Oba badania sześciomiesięczne

były kontrolowane za pomocą salmeterolu i placebo. Badania te obejmowały miary czynności płuc i rezultatów zdrowotnych duszności, zaostrzeń oraz związanej ze zdrowiem jakości życia.

Czynność płuc
Bromek tiotropiowy, podawany raz na dobę, zapewniał znaczącą poprawę czynności płuc (wymuszona objętość wydechowa w jednej sekundzie, FEV_1 oraz wymuszona pojemność życiowa, FVC) w ciągu 30 minut po podaniu pierwszej dawki, która utrzymywała się przez 24 godziny. Farmakodynamika stanu ustalonego była osiągnięta w ciągu jednego tygodnia z większością rozszerzenia oskrzeli obserwowanego do dnia trzeciego. Bromek tiotropiowy znacząco poprawiał poranną i wieczorną wartość PEFR (szczytowa wydechowa prędkość przepływu) mierzoną w ramach codziennych pomiarów pacjenta. Rozszerzające oskrzela działanie bromku tiotropiowego utrzymywało się przez roczny okres podawania bez objawów tolerancji.

Randomizowane, kontrolowane placebo badanie kliniczne z udziałem 105 pacjentów z POChP wykazało, że rozszerzenie oskrzeli utrzymywało się przez cały 24-godzinny okres dawkowania w niezależnie od tego, czy lek był podany rano, czy wieczorem.

Badania kliniczne (do 12 miesięcy)

Duszność, tolerancja wysiłkowa
Bromek tiotropiowy znacząco poprawiał duszność (ocenioną przy użyciu przejściowego wskaźnika duszności.). Ta poprawa utrzymywała się przez cały okres leczenia.

Wpływ poprawy duszności na tolerancję wysiłkową badano w dwóch randomizowanych, prowadzonych metodą podwójnie ślepej próby kontrolowanych placebo badaniach z udziałem 433 pacjentów z POChP o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego. W badaniach tych sześć tygodni leczenia tiotropium znacząco poprawiło czas trwania ograniczonego objawami wysiłku w trakcie cyklu ergometrii przy 75% maksymalnej pojemności roboczej o 19,7% (Badanie A) i 28,3% (Badanie B) w porównaniu do placebo.

Związana ze zdrowiem jakość życia
W 9-miesięcznym, randomizowanym, prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby, kontrolowanym placebo badaniu klinicznym z udziałem 492 pacjentów, tiotropium poprawiało związaną ze zdrowiem jakość życia określoną przy użyciu całkowitej punktacji kwestionariusza oddechowego Św. Jerzego (ang. *St. George's Respiratory Questionnaire*, SGRQ). Odsetek pacjentów leczonych tiotropium, którzy osiągnęli znaczącą (tj. > 4 jednostki) poprawę w całkowitej punktacji SGRQ wynosił 10,9% więcej w porównaniu z placebo (59,1% w grupach tiotropium wobec 48,2% w grupie placebo (p=0,029). Średnia różnica między grupami wynosiła 4,19 jednostki (p=0,001; przedział ufności: 1,69–6,68). Poprawy w subdomenach punktacji SGRQ wynosiły 8,19 jednostki w przypadku „objawów", 3,91 jednostki w przypadku „aktywności" oraz 3,61 jednostki w przypadku „wpływu na życie". Poprawy we wszystkich tych oddzielnych subdomenach były istotne statystycznie.

Zaostrzenia POChP
W randomizowanym, prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby, kontrolowanym placebo badaniu z udziałem 1 829 pacjentów z POChP o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, bromek tiotropiowy w sposób istotny statystycznie zmniejszał odsetek pacjentów doświadczających zaostrzeń POChP (od 32,2% do 27,8%) i w sposób istotny statystycznie zmniejszał liczbę zaostrzeń o 19% (od 1,05 do 0,85 zdarzenia na pacjentorok narażenia). Dodatkowo 7,0% pacjentów w grupie bromku tiotropiowego oraz 9,5% pacjentów w grupie placebo było hospitalizowanych z powodu zaostrzenia POChP (p=0,056). Liczba hospitalizacji z powodu POChP była zmniejszona o 30% (0,25 do 0,18 zdarzenia na pacjentorok narażenia).

Jednoroczne randomizowane, prowadzone metodą podwójnie ślepej próby, podwójnie zamaskowane, prowadzone w grupach równoległych badanie porównywało wpływ leczenia 18 mikrogramami tiotropium raz na dobę z 50 mikrogramami salmeterolu HFA pMDI dwa razy na dobę na występowanie umiarkowanych do ciężkich zaostrzeń u 7 376 pacjentów z POChP i zaostrzeniami poprzedniego roku w wywiadzie.

Tabela 1: Podsumowanie punktów końcowych zaostrzeń

Punkt końcowy	Tiotropium 18 mikrogramów N = 3707	Salmeterol 50 mikrogramów (HFA pMDI) N = 3669	Stosunek (95% CI)	Wartość p
Czas [dni] do pierwszego zaostrzenia†	187	145	0,83 (0,77–0,90)	< 0,001
Czas do pierwszego ciężkiego (hospitalizowanego) zaostrzenia§	—	—	0,72 (0,61–0,85)	< 0,001
Pacjenci z ≥ 1 zaostrzeniem, n (%)*	1 277 (34,4)	1 414 (38,5)	0,90 (0,85–0,95)	< 0,001
Pacjenci z ≥ 1 ciężkim (hospitalizowanym) zaostrzeniem, n (%)*	262 (7,1)	336 (9,2)	0,77 (0,66–0,89)	< 0,001

† Czas [dni] dotyczy 1. kwartyla pacjentów. Analiza czasu do zdarzenia została wykonana przy użyciu modelu regresji zagrożeń proporcjonalnych Cox'a z (połączonym) ośrodkiem i leczeniem jako współzmienną; stosunek dotyczy stosunku zagrożenia.
§ Analiza czasu do zdarzenia została wykonana przy użyciu modelu regresji zagrożeń proporcjonalnych Cox'a z (połączonym) ośrodkiem i leczeniem jako współzmienną; stosunek dotyczy stosunku zagrożenia. Czas [dni] dla 1. kwartyla pacjentów nie może być obliczony, ponieważ odsetek pacjentów z ciężkim zaostrzeniem był zbyt niski.
* Liczbę pacjentów ze zdarzeniem obliczono przy użyciu testu Cochrana-Mantela-Haenszela stratyfikowanego według połączonego ośrodka; stosunek dotyczy stosunku ryzyka.

W porównaniu z salmeterolem, tiotropium zwiększało czas do pierwszego zaostrzenia (187 dni wobec 145 dni) z 17% zmniejszeniem ryzyka (stosunek zagrożenia, 0,83; 95% przedział ufności [CI], od 0,77 do 0,90; P < 0,001).
Tiotropium zwiększało również czas do pierwszych ciężkich (hospitalizowanych) zaostrzeń (stosunek zagrożenia, 0,72; 95% CI, od 0,61 do 0,85; P < 0,001).

Długotrwałe badania kliniczne (dłużej niż 1 rok, do 4 lat)

W 4-letnim, randomizowanym, prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby, kontrolowanym placebo, badaniu 5 993 randomizowanych pacjentów (3 006 otrzymujących placebo i 2 987 otrzymujących tiotropium), poprawa wartości FEV_1 spowodowana przez tiotropium w porównaniu do placebo utrzymywała się przez 4 lata. Wyższy odsetek pacjentów ukończył ≥ 45 miesięcy leczenia w grupie tiotropium w porównaniu z grupą placebo (63,8% wobec 55,4%, p < 0,001). Obliczany w skali rocznej współczynnik spadku wartości FEV_1 w porównaniu z placebo był podobny między tiotropium i placebo. W trakcie leczenie występowało 16% zmniejszenie ryzyka zgonu. Częstość występowania zgonu wynosiła 4,79 na 100 pacjentolat w grupie placebo wobec 4,10 na 100 pacjentolat w grupie tiotropium (stosunek zagrożenia (tiotropium/placebo) = 0,84, 95% CI = 0,73, 0,97). Leczenie przy użyciu tiotropium zmniejszało ryzyko niewydolności oddechowej (jako rejestrowane zdarzenie niepożądane) o 19% (2,09 wobec 1,68 przypadku na 100 pacjentolat, ryzyko względne (tiotropium/placebo) = 0,81, 95% CI = 0,65, 0,999).

Badanie aktywnie kontrolowane tiotropium

Długoterminowe, wielkoskalowe, randomizowane, prowadzone metodą podwójnie ślepej próby, kontrolowane aktywnie badanie z okresem obserwacji do 3 lat przeprowadzono w celu porównania skuteczności i bezpieczeństwa bromku tiotropiowego proszku do inhalacji i bromku tiotropiowego inhalatora łagodnej mgły (5 694 pacjentów otrzymujących bromek tiotropiowego proszku do inhalacji;

5 711 pacjentów otrzymujących bromek tiotropiowego inhalator łagodnej mgły). Pierwszorzędowymi punktami końcowymi były czas do pierwszego zaostrzenia POChP, czas do śmiertelności z dowolnej przyczyny, w badaniu cząstkowym (906 pacjentów) minimalna wartość FEV_1 (przed podaniem dawki).

Czas do pierwszego zaostrzenia POChP był liczbowo podobny w trakcie badania z użyciem bromku tiotropiowego proszku do inhalacji oraz bromku tiotropiowego inhalatora łagodnej mgły (stosunek zagrożenia (bromek tiotropiowy proszek do inhalacji/bromek tiotropiowy inhalator łagodnej mgły) 1,02 z 95% CI wynoszącym od 0,97 do 1,08). Mediana liczby dni do pierwszego zaostrzenia POChP wynosiła 719 dni w przypadku bromku tiotropiowego proszku do inhalacji i 756 dni w przypadku bromku tiotropiowego inhalatora łagodnej mgły.

Działanie rozszerzające oskrzela bromku tiotropiowego proszku do inhalacji utrzymywało się przez 120 tygodni i było podobne do bromku tiotropiowego inhalatora łagodnej mgły. Średnia różnica minimalnej wartości FEV_1 w przypadku bromku tiotropiowego proszku do inhalacji wobec bromku tiotropiowego inhalatora łagodnej mgły wynosiła 0,010 l (95% CI od –0,018 do 0,038 l).

W badaniu po wprowadzeniu do obrotu porównującym bromek tiotropiowy inhalator łagodnej mgły z bromkiem tiotropiowym proszkiem do inhalacji, śmiertelność z dowolnej przyczyny w tym kontrola statusu życiowego była podobna w trakcie badania bromku tiotropiowego proszku do inhalacji oraz bromku tiotropiowego inhalatora łagodnej mgły (stosunek zagrożenia (bromek tiotropiowy proszek do inhalacji/bromek tiotropiowy inhalator łagodnej mgły) 1,04 z 95% CI wynoszącym od 0,91 do 1,19).

Dzieci i młodzież
Europejska Agencja Leków uchyla obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego Tiobrowe wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży w POChP i mukowiscydozie (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Bromek tiotropiowy to niechiralny czwartorzędowy związek amonu i jest trudno rozpuszczalny w wodzie. Bromek tiotropiowy jest podawany jako inhalacja suchego proszku. Ogólnie w przypadku wziewnej drogi podawania, większość podawanej dawki jest odkładana w przewodzie pokarmowym, a w mniejszym stopniu w zamierzonym narzędzie — płucu. Większość niżej opisanych danych farmakokinetycznych uzyskano przy dawkach wyższych niż zalecane dla terapii.

Wchłanianie
Po inhalacji suchego proszku przez młodych zdrowych ochotników, bezwzględna dostępność biologiczna wynosząca 19,5% sugeruje, że frakcja osiągająca płuca ma wysoką dostępność biologiczną. Roztwory doustne tiotropium mają bezwzględną dostępność biologiczną wynoszącą 2-3%.
Maksymalne stężenia tiotropium w osoczu obserwowano 5–7 minut po inhalacji. W stanie ustalonym, szczytowe stężenia tiotropium w osoczu u pacjentów z POChP wynosiły 12,9 pg/ml i szybko spadały w sposób wieloprzedziałowy. Minimalne stężenia w osoczu w stanie ustalonym wynosiły 1,71 pg/ml. Narażenie układowe po inhalacji tiotropium przy użyciu inhalatora suchego proszku było podobne jak tiotropium podawanego przy użyciu inhalatora łagodnej mgły.

Dystrybucja
Tiotropium ma wiązanie białka osocza wynoszące 72% i wykazuje objętość dystrybucji 32 l/kg. Miejscowe stężenia w płucach są nieznane, ale sposób podawania sugeruje znacznie wyższe stężenia w płucach. Badania na szczurach wykazały, że bromek tiotropium nie przenika bariery krew-mózg w żadnym istotnym zakresie.

Metabolizm
Zakres metabolizmu jest mały. Jest to oczywiste na podstawie wydzielania z moczem 74% niezmienionej substancji po podaniu dawki dożylnej młodym zdrowym ochotnikom. Ester bromku tiotropiowego jest nieenzymatycznie rozszczepiany do alkoholu (N-metyloskopina) i związku

kwasowego (kwas ditienyloglikolowy), które były nieaktywne na receptorach muskarynowych. Doświadczenia in vitro z użyciem mikrosomów wątroby ludzkiej oraz hepatocytów ludzkich sugerują, że nieco więcej leku (< 20% dawki po podaniu dożylnym) jest metabolizowane przez oksydację zależną od cytochromu P450 (CYP), a następnie sprzęganie glutationu z różnymi metabolitami fazy II. Badania *in vitro* mikrosomów wątroby ujawniają, że szlak enzymatyczny może być hamowany przez inhibitory CYP 2D6 (i 3A4), chinidynę, ketokonazol i gestoden. Dlatego CYP 2D6 i 3A4 są zaangażowane w szlak metaboliczny, który odpowiada za eliminację mniejszej części dawki. Bromek tiotropiowy nawet w stężeniach przekraczających terapeutyczne nie hamuje CYP 1A1, 1A2, 2B6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 lub 3A w mikrosomach wątroby ludzkiej.

Eliminacja
Efektywny okres półtrwania tiotropium waha się w zakresie 27–45 godzin u pacjentów z POChP. Całkowity klirens wynosił 880 ml/min po dawce dożylnej u młodych zdrowych ochotników. Tiotropium po podaniu dożylnym jest wydzielane niezmienione w moczu (74%). Po inhalacji suchego proszku przez pacjentów z POChP w stanie ustalonym, wydalanie z moczem wynosi 7% (1,3 µg) niezmienionego leku w ciągu 24 godzin, pozostała jest głównie niewchłoniętym lekiem w jelitach, który jest eliminowany z kałem. Klirens nerkowy tiotropium przekracza klirens kreatyniny, wskazując na wydzielanie do moczu. Po przewlekłej inhalacji raz na dobę przez pacjentów z POChP, farmakokinetyczny stan ustalony osiągnięto dnia 7 bez dalszej akumulacji.

Liniowość lub nieliniowość
Tiotropium wykazuje liniową farmakokinetykę w zakresie terapeutycznym niezależnie od formulacji.

Charakterystyka u pacjentów
Pacjenci w podeszłym wieku: Jak oczekiwano w przypadku wszystkich leków wydalanych głównie przez nerki, zaawansowany wiek wiązał się ze zmniejszeniem klirensu nerkowego tiotropium (365 ml/min u pacjentów z POChP w wieku < 65 lat do 271 ml/min u pacjentów z POChP w wieku ≥ 65 lat). Nie powodowało to odpowiedniego zwiększenia wartości $AUC_{0–6,ss}$ lub $C_{max,ss}$.

Pacjenci z zaburzeniem czynności nerek: Po podawaniu jako inhalacja raz na dobę tiotropium do stanu ustalonego u pacjentów z POChP, łagodne zaburzenie czynności nerek (CL_{CR} 50–80 ml/min) powodowało nieco wyższą wartość $AUC_{0–6,ss}$ (w zakresie 1,8–30% wyższą) i podobną $C_{max,ss}$ w porównaniu do pacjentów z prawidłową czynnością nerek (CL_{CR} > 80 ml/min).
U pacjentów z POChP z umiarkowanym do ciężkiego upośledzeniem nerek (CL_{CR} < 50 ml/min), dożylne podawanie tiotropium powodowało podwojenie całkowitego narażenia (82% wyższa wartość $AUC_{0–4g}$ i 52% wyższa wartość C_{max}) w porównaniu do pacjentów z POChP i prawidłową czynnością nerek, co zostało potwierdzone przez stężenia w osoczu po inhalacji suchego proszku.

Pacjenci z zaburzeniem czynności wątroby: Niewydolność wątroby nie powinna mieć istotnego wpływu na farmakokinetykę tiotropium. Tiotropium jest usuwane głównie przez nerki (74% u młodych zdrowych ochotników) i proste nieenzymatyczne rozszczepienie estru do produktów nieczynnych farmakologicznie.

Japońscy pacjenci z POChP: W porównaniu badań, średnie maksymalne stężenia tiotropium w osoczu 10 minut po podaniu dawki w stanie ustalonym były od 20% do 70% wyższe u Japończyków w porównaniu z pacjentami rasy kaukaskiej z POChP po inhalacji tiotropium, ale nie było sygnału wyższej śmiertelności lub ryzyka sercowego u pacjentów japońskich w porównaniu z pacjentami rasy kaukaskiej. Brak wystarczających danych farmakokinetycznych dla innych grup etnicznych lub ras.

Dzieci i młodzież: Patrz punkt 4.2

Zależności farmakokinetyczno-farmakodynamiczne
Nie ma bezpośredniego związku między farmakokinetyką i farmakodynamiką.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Wiele działań obserwowanych w konwencjonalnych badaniach farmakologii bezpieczeństwa, toksyczności powtarzanej dawki i toksyczności dla reprodukcji można było wyjaśnić antycholinergicznymi właściwościami bromku tiotropiowego. Zazwyczaj u zwierząt obserwowano zmniejszone spożycie pokarmu, zahamowany przyrost masy ciała, suchość w ustach i nosie, zmniejszone wytwarzanie łez i śliny, rozszerzenie źrenic oraz zwiększoną częstość akcji serca. Innymi odpowiednimi działaniami stwierdzonymi w badaniach toksyczności powtarzanej dawki były: łagodne podrażnienie dróg oddechowych u szczurów i myszy potwierdzone przez katar i zmiany nabłonka jamy nosowej oraz krtani i zapalenie gruczołu krokowego wraz ze złogami białkopodobnymi i kamicą w pęcherzu moczowym u szczurów.

Szkodliwe działania na ciążę, rozwój zarodka/płodu, poród lub rozwój postnatalny mogły być wykazane jedynie przy poziomach dawek toksycznych dla matki. Bromek tiotropiowy nie miał działania teratogennego u szczurów lub królików. W ogólnych badaniach reprodukcji i płodności na szczurach, nie było wskazania jakichkolwiek działań niepożądanych na płodność lub zdolności rozrodcze zarówno w przypadku leczonych rodziców, jak i ich potomstwa niezależnie od dawki. Zmiany oddechowe (podrażnienie) i moczowo-płciowe (zapalenie gruczołu krokowego) oraz toksyczny wpływ na rozrodczość obserwowano przy miejscowym lub układowym narażeniu na ponad pięciokrotność narażenia terapeutycznego. Badania potencjału genotoksycznego i rakotwórczego nie ujawniły szczególnego zagrożenia dla ludzi.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Laktoza jednowodna (która może zawierać małe ilości białek mleka).
Kapsułka twarda: osłonka kapsułki jest wykonana ze 100% hypromelozy.

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata
Po pierwszym otwarciu butelki zużyć w ciągu kolejnych 30 dni.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych środków ostrożności dotyczących przechowywania produktu leczniczego.
Nie zamrażać.
Butelkę z HDPE należy zamknąć natychmiast po wyjęciu jednej kapsułki.
90 dni żywotności inhalatora RS01; należy go wymienić po 90 dniach użytkowania.

6.5 Rodzaj i zawartość pojemnika

Butelka z HDPE z zakręcanym zamknięciem z PP/HDPE/LDPE; zatyczka zawiera żel krzemionkowy jako środek osuszający.
Inhalator RS01 składa się z terpolimeru akrylonitrylo-butadieno-styrenowego (ABS), stali nierdzewnej AISI 302 oraz metakrylanu metylu/akrylonitrylu/butadienu/styrenu (MABS).

Inhalator RS01 jest jednodawkowym wyrobem inhalacyjnym wykonanym z tworzyw sztucznych i stali nierdzewnej z korpusem, kolorowym korkiem i kolorowymi przyciskami.

Wielkości opakowań i dostarczone wyroby:
- Pudełko tekturowe zawierające jedną butelkę z 30 kapsułkami
- Pudełko tekturowe zawierające dwie butelki z 60 kapsułkami

- Pudełko tekturowe zawierające trzy butelki z 90 kapsułkami

Inhalator RS01 jest zapakowany/dostępny w każdym pudełku tekturowym.
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

Adamed Pharma S.A.
Pieńków, ul. M. Adamkiewicza 6A
05-152 Czosnów

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr: 28926

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 19 marca 2025

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

07.10.2026