

FICHA TÉCNICA

ADVERTENCIA TRIÁNGULO NEGRO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Sirkava 18 microgramos polvo para inhalación (cápsula dura)

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada cápsula contiene 21,7 microgramos de bromuro de tiotropio anhidro, equivalentes a 18 microgramos de tiotropio.

La dosis liberada (la dosis que se libera de la boquilla del dispositivo NeumoHaler) es de 12 microgramos de tiotropio.

Excipiente con efecto conocido

Cada cápsula contiene 5,5 mg de lactosa anhidra

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Polvo para inhalación, contenido en cápsulas duras.

Cápsulas blancas o casi blancas con T18 impreso con tinta negra en la tapa que contienen polvo blanco o casi blanco.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

El tiotropio está indicado como tratamiento broncodilatador de mantenimiento para aliviar los síntomas en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC).

4.2. Posología y forma de administración

Posología

Este medicamento está destinado únicamente para uso por inhalación.

La dosis recomendada de bromuro de tiotropio es la inhalación del contenido de una cápsula mediante el dispositivo NeumoHaler, una vez al día y a la misma hora.

No debe superarse la dosis recomendada.

Las cápsulas de bromuro de tiotropio son para inhalación exclusivamente y no para la ingesta oral.

Las cápsulas de bromuro de tiotropio no deben ingerirse.

El bromuro de tiotropio solo debe inhalarse con el dispositivo NeumoHaler.

Poblaciones especiales

Los pacientes geriátricos pueden utilizar el bromuro de tiotropio a la dosis recomendada.

Los pacientes con insuficiencia renal pueden utilizar el bromuro de tiotropio a la dosis recomendada. Para pacientes con insuficiencia renal de moderada a grave (aclaramiento de creatinina ≤ 50 ml/min), ver sección 4.4 y sección 5.2.

Los pacientes con insuficiencia hepática pueden utilizar el bromuro de tiotropio a la dosis recomendada (ver sección 5.2).

Población pediátrica

EPOC

No existe un uso relevante en población pediátrica (menores de 18 años) para la indicación contenida en la sección 4.1.

Fibrosis quística

No se ha establecido la seguridad y la eficacia de Sirkava 18 microgramos en niños y adolescentes. No se dispone de datos.

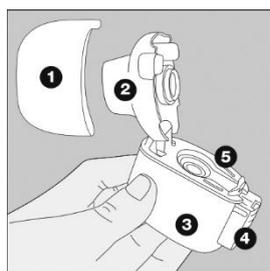
Forma de administración

Para asegurar una correcta administración del medicamento el paciente debe ser instruido por un médico u otro profesional sanitario en cómo usar el inhalador.

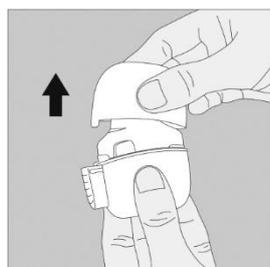
Instrucciones de uso y manipulación:

Recuerde seguir cuidadosamente las instrucciones de su médico para utilizar Sirkava. El NeumoHaler está especialmente diseñado para Sirkava. No debe utilizarlo para ningún otro medicamento. Puede utilizar su NeumoHaler hasta que termine el medicamento que contiene esta caja (durante un máximo de 3 meses)

NeumoHaler



- 1 Capuchón protector
- 2 Boquilla
- 3 Base
- 4 Botón perforador
- 5 Cámara central



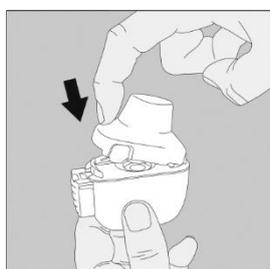
- 1 Retirar el capuchón protector. Comprobar que no haya ningún objeto extraño en el canal de inhalación.



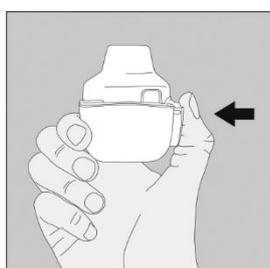
2. Abrir la boquilla tirando de ella hacia arriba mientras se presionan las dos muescas.



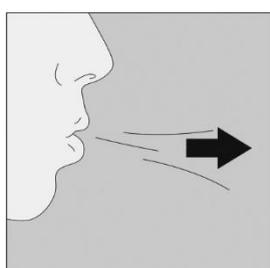
3. Extraer una cápsula de Sirkava del blíster (solo inmediatamente antes de su uso, consultar el manejo del blíster al final de las instrucciones) y colocar en la cámara central del NeumoHaler, tal como se indica. No importa la posición en que esté la cápsula dentro de la cámara. No colocar nunca la cápsula directamente en la boquilla.



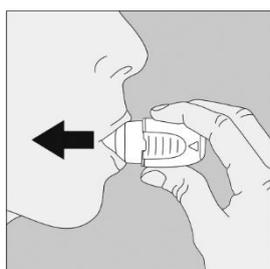
4. Cerrar la boquilla firmemente hasta oír un clic.



5. Sujetar el dispositivo NeumoHaler con la boquilla hacia arriba, presionar a fondo el botón perforador una vez y soltarlo. Esta maniobra perfora la cápsula y permite que se libere el medicamento cuando se aspira.

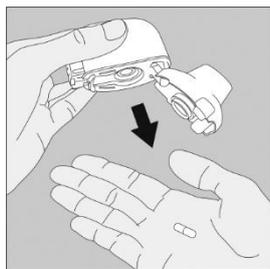


6. Soltar todo el aire. Importante: nunca se debe espirar dentro de la boquilla.



7. Llevarse a la boca el NeumoHaler y cerrar los labios con firmeza alrededor de la boquilla. Mantener la cabeza en posición derecha y aspirar lenta y profundamente pero de forma suficiente como para oír o notar vibrar la cápsula. Aspirar hasta que los pulmones estén llenos; después mantener la respiración hasta que sea posible y, al mismo tiempo, retirarse el NeumoHaler de la boca.

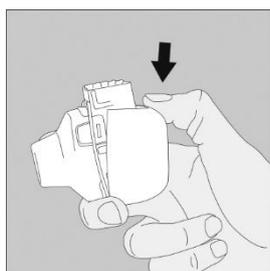
Repetir los pasos 6 y 7 una vez más, esto vaciará la cápsula completamente.



8. Abrir la boquilla otra vez. Sacar la cápsula utilizada y tirarla. Cerrar la boquilla y cambiar la tapa protectora. Comprobar que la tapa protectora esté bien cerrada.

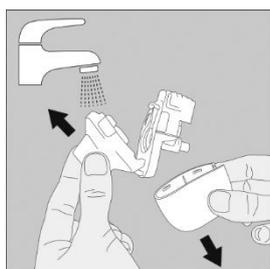
Limpeza del NeumoHaler

Limpiar el NeumoHaler una vez al mes.



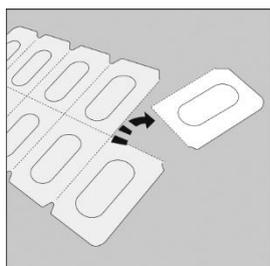
1. Abrir el capuchón protector y la boquilla.

A continuación, abrir la base presionando con el pulgar el triángulo grabado debajo del botón perforador, tal como se muestra en la imagen.

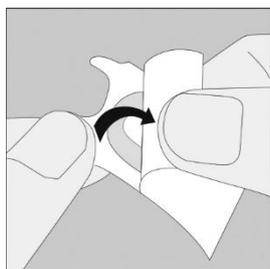


2. Enjuagar todo el inhalador con agua caliente para eliminar todo el polvo. Secar bien el NeumoHaler, eliminando el exceso de agua con una toallita de papel y, posteriormente, dejándolo secar al aire sin montar estos componentes. Debido a que tarda 24 horas en secarse al aire, se debe limpiar justo después de haberse utilizado y así estará preparado para la próxima utilización. En caso necesario, el exterior de la boquilla se puede limpiar con un pañuelo de papel húmedo pero no mojado.

Manejo del blíster:

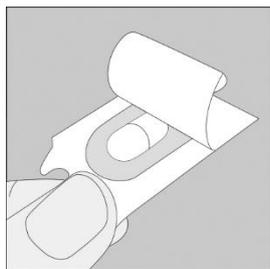


1. Separar uno de los blísteres rasgando por la línea de puntos.



2. Retirar la protección del blíster hasta que sea visible la cápsula.

No empujar la cápsula a través del papel de aluminio.



3. Las cápsulas deben guardarse siempre en el blíster y sacarse solo inmediatamente antes de usarlas. Con las manos secas, retirar la cápsula del blíster.

No ingerir la cápsula.

La cantidad de polvo contenido en las cápsulas de Sirkava es pequeña, por lo que la cápsula está parcialmente llena.

4.3. Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1 o a la atropina o sus derivados, p. ej. ipratropio u oxitropio.

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

El bromuro de tiotropio, como broncodilatador de mantenimiento de administración una vez al día, no debería ser utilizado para el tratamiento inicial de los episodios agudos de broncoespasmo, es decir, como tratamiento de rescate.

Después de la administración de bromuro de tiotropio, polvo para inhalación, pueden aparecer reacciones de hipersensibilidad inmediata.

Dada su actividad anticolinérgica, el bromuro de tiotropio debe utilizarse con precaución en pacientes con glaucoma de ángulo estrecho, hiperplasia prostática u obstrucción del cuello de la vejiga (ver sección 4.8).

Los medicamentos inhalados pueden provocar broncoespasmo inducido por la inhalación.

El tiotropio se debe utilizar con precaución en pacientes con: infarto de miocardio reciente, hace menos de 6 meses; cualquier arritmia inestable o que ponga en riesgo la vida; arritmia cardíaca que requiera intervención o un cambio en el tratamiento farmacológico; hospitalización debido a fallo cardíaco (New York Heart Association (NYHA) Clase III o IV) en el año previo. Estos pacientes se excluyeron de los ensayos clínicos y pueden verse afectados por el mecanismo de acción anticolinérgico.

En pacientes con insuficiencia renal de moderada a grave (aclaramiento de creatinina ≤ 50 ml/min), el bromuro de tiotropio solo debe utilizarse si el beneficio esperado supera el riesgo potencial, ya que la concentración plasmática aumenta cuando la función renal está disminuida. No existe experiencia a largo plazo en pacientes con insuficiencia renal grave (ver sección 5.2).

Debe advertirse a los pacientes que eviten la introducción del polvo del medicamento en los ojos. Se les debe indicar que ello puede provocar o empeorar un glaucoma de ángulo estrecho, dolor o molestia ocular, visión borrosa transitoria, halos visuales o imágenes coloreadas, junto con enrojecimiento ocular por congestión de la conjuntiva y edema de la córnea. Si aparece cualquier combinación de estos síntomas oculares, los pacientes deben interrumpir el uso de bromuro de tiotropio y consultar inmediatamente un especialista.

La sequedad de boca, observada con el tratamiento anticolinérgico, a largo plazo puede asociarse con caries dental.

El bromuro de tiotropio no debe utilizarse con una frecuencia superior a una vez al día (ver sección 4.9).

Las cápsulas de Sirkava contienen 5,5 mg de lactosa anhidra. Normalmente esta cantidad no causa problemas en pacientes intolerantes a la lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, deficiencia total de lactasa o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Aunque no se han llevado a cabo estudios formales de interacción con otros fármacos, el polvo para inhalación de bromuro de tiotropio ha sido utilizado conjuntamente con otros medicamentos sin evidencia clínica de interacciones. Estos fármacos incluyen los broncodilatadores simpaticomiméticos, metilxantinas y corticoides orales e inhalados, utilizados habitualmente para el tratamiento de la EPOC. La administración simultánea de bromuro de tiotropio con otros medicamentos que contienen anticolinérgicos no ha sido estudiada y, por tanto, no se recomienda.

El uso de agonistas β de acción prolongada o corticosteroides inhalados (LABA o ICS) no se ha visto que alteren la exposición a tiotropio.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Se dispone de una cantidad muy limitada de datos del uso de tiotropio en mujeres embarazadas. Los estudios en animales no sugieren efectos perjudiciales directos ni indirectos en términos de toxicidad para la reproducción en dosis clínicamente relevantes (ver sección 5.3). Como medida de precaución, es preferible evitar el uso de Sirkava durante el embarazo.

Lactancia

Se desconoce si el bromuro de tiotropio se excreta en la leche materna. A pesar de que los estudios en roedores muestran que el bromuro de tiotropio se excreta solo en pequeñas cantidades en la leche materna, no se recomienda el uso de Sirkava durante la lactancia. El bromuro de tiotropio es un compuesto de acción prolongada. La decisión en cuanto a continuar/suspender la lactancia o continuar/suspender el tratamiento con Sirkava debe tomarse considerando el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento con Sirkava para la mujer.

Fertilidad

No se dispone de datos clínicos de fertilidad para tiotropio. Un ensayo preclínico realizado con tiotropio no mostró ninguna indicación de efecto adverso sobre la fertilidad (ver sección 5.3).

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han realizado estudios sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. La aparición de mareos, visión borrosa o cefalea puede influir a la capacidad para conducir y utilizar maquinaria.

4.8. Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Muchas de las reacciones adversas indicadas pueden atribuirse a las propiedades anticolinérgicas del tiotropio.

Resumen tabulado de reacciones adversas

Las frecuencias asignadas a las reacciones adversas que se listan a continuación se basan en las tasas de incidencia bruta de las reacciones adversas (es decir, acontecimientos atribuidos a tiotropio) observadas en el grupo tratado con tiotropio (9.647 pacientes) obtenidas de un conjunto de 28 ensayos clínicos controlados con placebo, con periodos de tratamiento de 4 semanas a cuatro años.

La frecuencia se define utilizando el siguiente convenio:

Muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muy raras ($< 1/10.000$) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Clasificación por Órganos y Sistemas /Término preferente MedDRA	Frecuencia
<u>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</u>	
Deshidratación	No conocida
<u>Trastornos del sistema nervioso</u>	
Mareo	Poco frecuente
Cefalea	Poco frecuente
Alteraciones del gusto	Poco frecuente
Insomnio	Rara
<u>Trastornos oculares</u>	
Visión borrosa	Poco frecuente
Glaucoma	Rara
Aumento de la presión intraocular	Rara
<u>Trastornos cardíacos</u>	
Fibrilación auricular	Poco frecuente
Taquicardia supraventricular	Rara
Taquicardia	Rara
Palpitaciones	Rara

Clasificación por Órganos y Sistemas /Término preferente MedDRA	Frecuencia
<u>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</u>	
Faringitis	Poco frecuente
Disfonía	Poco frecuente
Tos	Poco frecuente
Broncoespasmo	Rara
Epistaxis	Rara
Laringitis	Rara
Sinusitis	Rara
<u>Trastornos gastrointestinales</u>	
Sequedad de boca	Frecuente
Reflujo gastroesofágico	Poco frecuente
Estreñimiento	Poco frecuente
Candidiasis orofaríngea	Poco frecuente
Obstrucción intestinal, incluyendo íleo paralítico	Rara
Gingivitis	Rara
Glositis	Rara
Disfagia	Rara
Estomatitis	Rara
Náuseas	Rara
Caries dental	No conocida
<u>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo, trastornos del sistema inmunológico</u>	
Exantema	Poco frecuente
Urticaria	Rara
Prurito	Rara
Hipersensibilidad (incluyendo reacciones inmediatas)	Rara
Angioedema	Rara
Reacción anafiláctica	No conocida
Infección cutánea, úlcera cutánea	No conocida
Sequedad de la piel	No conocida
<u>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</u>	
Tumefacción de las articulaciones	No conocida

Clasificación por Órganos y Sistemas /Término preferente MedDRA	Frecuencia
<u>Trastornos renales y urinarios</u>	
Disuria	Poco frecuente
Retención urinaria	Poco frecuente
Infección del tracto urinario	Rara

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

En ensayos clínicos controlados, las reacciones adversas observadas generalmente fueron efectos adversos anticolinérgicos como la sequedad de boca, que ocurrió en aproximadamente un 4 % de los pacientes. En 28 ensayos clínicos, la sequedad de boca provocó el abandono en 18 de los 9.647 pacientes tratados con tiotropio (0,2 %).

Reacciones adversas graves relacionadas con los efectos anticolinérgicos incluyen glaucoma, estreñimiento y obstrucción intestinal, incluyendo íleo paralítico así como retención de orina.

Otra población especial

Con la edad pueden aumentar los efectos anticolinérgicos.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar las sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: <https://www.notificaram.es>.

4.9. Sobredosis

Las dosis elevadas de bromuro de tiotropio pueden provocar la aparición de signos y síntomas anticolinérgicos.

No obstante, después de la administración de una dosis única inhalada de hasta 340 microgramos de bromuro de tiotropio en voluntarios sanos, no se observaron efectos adversos anticolinérgicos sistémicos. Adicionalmente, después de la administración de dosis de hasta 170 microgramos de bromuro de tiotropio durante 7 días a voluntarios sanos, no se observaron efectos adversos relevantes aparte de la sequedad de boca. En un estudio de dosis múltiple llevado a cabo en pacientes con EPOC, con una dosis diaria máxima de 43 microgramos de bromuro de tiotropio durante un período de cuatro semanas, no se observaron reacciones adversas significativas.

La intoxicación aguda por ingestión oral accidental de cápsulas de bromuro de tiotropio es poco probable, debido a su baja biodisponibilidad oral.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Otros agentes contra padecimientos obstructivos de las vías respiratorias, inhalatorios, anticolinérgicos
Código ATC: R03B B04

Mecanismo de acción

El bromuro de tiotropio es un antagonista específico de los receptores muscarínicos de acción prolongada, denominado con frecuencia anticolinérgico en la práctica clínica. El bromuro de tiotropio inhibe los efectos colinérgicos (broncoconstrictores) de la acetilcolina, liberada de las terminaciones nerviosas parasimpáticas, uniéndose a los receptores muscarínicos de la musculatura lisa bronquial. Tiene una afinidad similar a los subtipos de receptores muscarínicos, de M₁ a M₅. En las vías respiratorias, el bromuro de tiotropio antagoniza de manera competitiva y reversible a los receptores M₃, lo que supone relajación. El efecto fue dependiente de la dosis y duró más de 24 h. La larga duración es probable que se deba a una disociación muy lenta del receptor M₃, que muestra una vida media de disociación significativamente más larga que la del ipratropio. Como anticolinérgico N-cuaternario, el bromuro de tiotropio es tópicamente (bronco-) selectivo cuando se administra por inhalación, demostrando un rango terapéutico aceptable antes de que aparezcan efectos anticolinérgicos sistémicos.

Efectos farmacodinámicos

La broncodilatación es principalmente un efecto local (sobre las vías respiratorias), no un efecto sistémico. La disociación de los receptores M₂ es más rápida que la de M₃, que en estudios funcionales *in vitro* provocó la selectividad del subtipo del receptor (controlado cinéticamente) de M₃ sobre M₂. La elevada potencia y la lenta disociación del receptor mostraron su correlación clínica en forma de una broncodilatación significativa y de larga duración en los pacientes con EPOC.

Electrofisiología cardíaca

Electrofisiología: En un estudio QT dedicado con 53 voluntarios sanos, 18 mcg y 54 mcg de tiotropio (es decir, tres veces la dosis terapéutica) durante 12 días no prolongaron significativamente los intervalos QT del ECG.

Eficacia clínica y seguridad

El programa de desarrollo clínico incluyó cuatro estudios aleatorizados, doble ciego, de un año, y dos estudios aleatorizados, doble ciego, de seis meses, en 2.663 pacientes (1.308 recibieron bromuro de tiotropio). El programa de un año consistió en dos estudios controlados con placebo y dos con un control activo (ipratropio). Los dos estudios de seis meses fueron ambos controlados con salmeterol y placebo. Estos estudios incluyeron determinaciones de la función pulmonar y mediciones de los resultados de salud por lo que respecta a la disnea, exacerbaciones de la enfermedad y calidad de vida relacionada con la salud.

Función pulmonar

El bromuro de tiotropio, administrado una vez al día, proporcionó una mejora significativa en la función pulmonar (volumen espiratorio forzado en un segundo, VEF₁ y capacidad vital forzada, CVF) en los 30 minutos posteriores a la primera dosis que se mantuvo durante 24 horas. El estado de equilibrio farmacodinámico se alcanzó en el plazo de una semana, observándose la mayor broncodilatación al tercer día. El bromuro de tiotropio mejoró de forma significativa el PEFR matinal y nocturno (tasa del flujo espiratorio máximo) medido en los registros diarios de los pacientes. Los efectos broncodilatadores del

bromuro de tiotropio se mantuvieron durante todo el período de estudio, de un año de duración, sin que se observaran signos de tolerancia.

Un ensayo clínico aleatorizado y controlado con placebo, en 105 pacientes con EPOC, demostró que la broncodilatación se mantenía durante todo el intervalo de dosificación de 24 horas en comparación con el placebo, independientemente de si se administraba el medicamento por la mañana o por la noche.

Ensayos clínicos (de hasta 12 meses de duración)

Disnea, tolerancia al ejercicio

El bromuro de tiotropio mejoró de forma significativa la disnea (tal como se evaluó utilizando el Índice de Transición de Disnea de Mahler). Esta mejoría se mantuvo durante todo el período de tratamiento.

El impacto de la mejora de la disnea sobre la tolerancia al ejercicio, se evaluó en dos estudios aleatorizados, a doble ciego, controlados con placebo en los que participaron 433 pacientes con EPOC de moderada a grave. En estos ensayos, seis semanas de tratamiento con tiotropio permitieron mejorar significativamente el tiempo de resistencia al ejercicio limitado por los síntomas durante la cicloergometría al 75 % de la capacidad máxima de trabajo en un 19,7 % (ensayo A) y en un 28,3 % (ensayo B) en comparación con el placebo.

Calidad de vida relacionada con la salud

En un ensayo clínico de 9 meses, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo de 492 pacientes, el tiotropio mejoró la calidad de vida relativa a la salud, según lo determinó la puntuación total del Cuestionario Respiratorio St. George (SGRQ). La proporción de pacientes tratados con tiotropio que logró una mejoría significativa en la puntuación total del SGRQ (es decir, > 4 unidades) fue un 10,9 % mayor en comparación con el placebo (59,1 % en los grupos de tiotropio frente a 48,2 % en el grupo de placebo ($p = 0,029$). La diferencia de la media entre los grupos fue de 4,19 unidades ($p = 0,001$; intervalo de confianza: 1,69–6,68). Las mejoras de los subdominios de la puntuación del SGRQ fueron 8,19 unidades para "síntomas", 3,91 unidades para "actividad" y 3,61 unidades para "impacto en la vida diaria". La mejora de todos estos dominios fue estadísticamente significativa.

Exacerbaciones de la EPOC

En un ensayo aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, de 1.829 pacientes con EPOC de moderada a muy grave, el bromuro de tiotropio redujo de forma estadísticamente significativa la proporción de pacientes que experimentaron exacerbaciones de EPOC (del 32,2 % al 27,8 %) y redujo de forma estadísticamente significativa el número de exacerbaciones en un 19 % (de 1,05 a 0,85 eventos por paciente/año de exposición). Además, el 7,0 % de los pacientes en el grupo de bromuro de tiotropio y el 9,5 % de los pacientes en el grupo de placebo fueron hospitalizados debido a una exacerbación de la EPOC ($p = 0,056$). El número de hospitalizaciones por EPOC se redujo en un 30 % (de 0,25 a 0,18 eventos por paciente/año de exposición).

Un ensayo aleatorizado, doble ciego, de grupos paralelos, con doble simulación, comparó el efecto del tratamiento con 18 microgramos de TIOTROPIO una vez al día con el de 50 microgramos de salmeterol HFA pMDI dos veces al día sobre la incidencia de exacerbaciones moderadas y graves en 7.376 pacientes con EPOC y antecedentes de exacerbaciones en el año previo.

Tabla 1: Resumen de las variables de valoración de exacerbaciones

Variable de valoración	Tiotropio 18 microgramos N = 3.707	Salmeterol 50 microgramos (HFA pMDI) N = 3.669	Cociente (IC del 95 %)	Valor de p
Tiempo [días] hasta la primera exacerbación [†]	187	145	0,83 (0,77–0,90)	<0,001
Tiempo hasta la primera exacerbación grave (hospitalización) [§]	–	–	0,72 (0,61–0,85)	<0,001
Pacientes con ≥1 exacerbación, n (%) [*]	1.277 (34,4)	1.414 (38,5)	0,90 (0,85–0,95)	<0,001
Pacientes con ≥1 exacerbación grave (hospitalización), n (%) [*]	262 (7,1)	336 (9,2)	0,77 (0,66–0,89)	<0,001

† Tiempo [días] se refiere al primer cuartil de pacientes. El análisis del tiempo hasta el evento se realizó utilizando el modelo de regresión de riesgos proporcionales de Cox con el centro y tratamiento como covariables (combinados); el cociente se refiere al cociente de riesgos.

§ El análisis del tiempo hasta el evento se realizó utilizando el modelo de regresión de riesgos proporcionales de Cox con el centro (agrupado) y el tratamiento como covariable; el índice se refiere al índice de riesgo. El tiempo [días] para el 1.º cuartil de pacientes no se puede calcular, porque la proporción de pacientes con exacerbación grave es muy baja.

* El número de pacientes con complicación se analizó con la prueba de Cochran-Mantel-Haenszel estratificada por centro agrupado; el índice se refiere al índice de riesgo.

En comparación con el salmeterol, el tiotropio aumentó el tiempo hasta la primera exacerbación (187 días frente a 145 días), con una reducción del riesgo del 17 % (índice de riesgo, 0,83; intervalo de confianza [IC] del 95 %, de 0,77 a 0,90; P <0,001). El tiotropio también aumentó el tiempo hasta la primera exacerbación grave (hospitalización) (índice de riesgo, 0,72; IC del 95 %, de 0,61 a 0,85; P <0,001).

Estudios a largo plazo (más de 1 año y hasta 4 años)

En un ensayo clínico de 4 años, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, de 5.993 pacientes aleatorizados (3.006 recibieron placebo y 2.987 recibieron tiotropio), la mejora en el VEF₁ resultante del tiotropio, en comparación con el placebo, se mantuvo constante durante 4 años. Una mayor proporción de pacientes completó ≥45 meses de tratamiento en el grupo de tiotropio en comparación con el grupo de placebo (63,8 % frente a 55,4 %, p <0,001). La tasa anualizada de disminución de VEF₁ en comparación con el placebo fue similar entre el tiotropio y el placebo. Durante el tratamiento se produjo una reducción del 16 % del riesgo de muerte. La incidencia de muerte fue del 4,79 por 100 pacientes-año en el grupo placebo frente al 4,10 por 100 pacientes-año en el grupo de tiotropio (cociente de riesgos (tiotropio/placebo) = 0,84, IC del 95 % = 0,73, 0,97). El tratamiento con tiotropio redujo el riesgo de insuficiencia respiratoria (según se registró a través de la notificación de acontecimientos adversos) en un 19 % (2,09 frente a 1,68 casos por 100 pacientes/año, riesgo relativo (tiotropio/placebo) = 0,81, IC del 95 % = 0,65, 0,999).

Estudio de tiotropio con control activo

Se realizó un estudio a largo plazo, a gran escala, aleatorizado, doble ciego, con control activo con un período de observación de hasta 3 años para comparar la eficacia y la seguridad del polvo para inhalación de bromuro de tiotropio y el inhalador de niebla suave de bromuro de tiotropio (5.694 pacientes recibieron polvo para inhalación de bromuro de tiotropio; 5.711 pacientes recibieron inhalador de niebla suave de bromuro de tiotropio). Las variables principales fueron el tiempo hasta la primera exacerbación de la EPOC, el tiempo hasta la mortalidad por cualquier causa y en un subestudio (906 pacientes) a través del VEF₁ (predosis).

El tiempo hasta la primera exacerbación de la EPOC fue numéricamente similar durante el estudio con polvo para inhalación de bromuro de tiotropio e inhalador de niebla suave de bromuro de tiotropio (índice de riesgo [polvo para inhalación de bromuro de tiotropio/inhalador de niebla suave de bromuro de tiotropio] de 1,02 con IC del 95 %, de 0,97 a 1,08). La mediana del número de días para la primera exacerbación de la EPOC fue de 719 días en el caso del polvo para inhalación de bromuro de tiotropio y de 756 días en el caso del inhalador de niebla suave de bromuro de tiotropio.

El efecto broncodilatador del polvo para inhalación de bromuro de tiotropio se mantuvo durante 120 semanas y fue similar al inhalador de niebla suave de bromuro de tiotropio. La diferencia de la media entre el VEF₁ en el polvo para inhalación de bromuro de tiotropio y el inhalador de niebla suave de bromuro de tiotropio fue de 0,010 l (IC del 95 %, de -0,018 a 0,038 l).

En el estudio posterior a la comercialización en el que se comparó el inhalador de niebla suave de bromuro de tiotropio y el polvo para inhalación de bromuro de tiotropio, la mortalidad por cualquier causa, incluido el seguimiento del estado vital, fue similar durante el estudio con el polvo para inhalación de bromuro de tiotropio y el inhalador de niebla suave de bromuro de tiotropio (índice de riesgo [polvo para inhalación de bromuro de tiotropio/inhalador de niebla suave de bromuro de tiotropio] de 1,04 con IC del 95 %, de 0,91 a 1,19).

Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha eximido de la obligación de presentar los resultados de los ensayos realizados con el medicamento de referencia que contiene bromuro de tiotropio en los diferentes grupos de la población pediátrica en EPOC y en fibrosis quística (ver sección 4.2 para obtener información sobre el uso pediátrico).

5.2. Propiedades farmacocinéticas

a) Introducción general

El bromuro de tiotropio es un compuesto de amonio cuaternario no quirral y escasamente soluble en agua. El bromuro de tiotropio se administra por inhalación del polvo seco. Generalmente cuando se administra por vía inhalatoria, la mayor parte de la dosis liberada se deposita en el tracto gastrointestinal y, en menor grado, se deposita en el órgano diana, es decir, en el pulmón. Muchos de los datos farmacocinéticos que se describen a continuación, se obtuvieron con dosis superiores a las recomendadas para el tratamiento.

b) Características generales del principio activo después de la administración del medicamento

Absorción: Después de la inhalación del polvo seco en voluntarios jóvenes sanos, la biodisponibilidad absoluta del 19,5 % sugiere que la fracción que alcanza el pulmón es altamente biodisponible. Las

soluciones orales de tiotropio tienen una biodisponibilidad absoluta del 2 – 3 %. Se observaron concentraciones plasmáticas máximas de tiotropio 5 – 7 minutos después de la inhalación.

En el estado estacionario, los niveles plasmáticos máximos de tiotropio en pacientes con EPOC fueron de 12,9 pg/ml y disminuyeron rápidamente de forma multicompartmental. Las concentraciones plasmáticas en estado estacionario fueron de 1,71 pg/ml. La exposición sistémica después de la inhalación de tiotropio a través del inhalador de polvo seco fue similar a la inhalación de tiotropio con el inhalador de niebla suave.

Distribución: Tiotropio tiene una unión a proteínas plasmáticas del 72 % y un volumen de distribución de 32 l/kg. Se desconocen las concentraciones locales en el pulmón pero la forma de administración sugiere concentraciones sustancialmente superiores en este órgano. Los estudios en ratas han mostrado que el bromuro de tiotropio no atraviesa la barrera hematoencefálica en un grado significativo.

Biotransformación: El grado de biotransformación es bajo. Ello se hace evidente por una excreción urinaria del 74 % de fármaco inalterado, después de una dosis intravenosa en voluntarios jóvenes sanos. El éster del bromuro de tiotropio se fragmenta de manera no enzimática al alcohol (N-metilescopina) y al ácido (ácido ditienilglicólico), que son inactivos sobre los receptores muscarínicos. Los experimentos *in vitro* con microsomas hepáticos humanos y hepatocitos humanos sugieren que un fármaco adicional (<20 % de la dosis después de la administración intravenosa) se metaboliza mediante la oxidación dependiente del citocromo P450 (CYP) y la posterior conjugación de glutatión a una variedad de metabolitos de Fase II.

Los estudios *in vitro* en microsomas hepáticos revelan que la ruta enzimática puede ser inhibida por los inhibidores de CYP 2D6 (y 3A4), quinidina, ketoconazol y gestodeno. Así pues, el CYP 2D6 y 3A4 están implicados en la vía metabólica que es responsable de la eliminación de una fracción inferior de la dosis. Incluso a concentraciones supratrapéuticas, el bromuro de tiotropio no inhibe el citocromo CYP 1A1, 1A2, 2B6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 o 3A en microsomas hepáticos humanos.

Eliminación: La vida efectiva de tiotropio en pacientes con EPOC oscila entre 27 y 45 h. El aclaramiento total fue de 880 ml/min después de una dosis intravenosa en voluntarios jóvenes sanos. El tiotropio administrado intravenosamente se excreta inalterado principalmente en la orina (74 %). Después de la inhalación del polvo seco por pacientes con EPOC hasta el estado estacionario, la excreción urinaria es del 7 % (1,3 µg) del fármaco inalterado durante 24 horas, permaneciendo el resto del fármaco sin absorber en el intestino, eliminándose por las heces. El aclaramiento renal de tiotropio es superior al aclaramiento de creatinina, indicando la existencia de una secreción a la orina. Después de una inhalación una vez al día por pacientes con EPOC en tratamiento crónico, se alcanzó el estado de equilibrio farmacocinético al cabo del día 7, sin que se produjera una acumulación posterior.

Linealidad/No linealidad: El tiotropio muestra una farmacocinética lineal en el intervalo terapéutico independientemente de la formulación.

c) Características en pacientes

Pacientes geriátricos: Como era de esperar para todos los fármacos excretados predominantemente por vía renal, una edad más avanzada se asoció con una reducción del aclaramiento renal de tiotropio (de 365 ml/min en pacientes < 65 años con EPOC hasta 271 ml/min en pacientes ≥ 65 años con EPOC). Esto no dio lugar a un correspondiente incremento en el $AUC_{0-6, ss}$ o $C_{máx., ss}$.

Pacientes con insuficiencia renal: Tras la administración por inhalación de tiotropio una vez al día hasta el estado estacionario en pacientes con EPOC, la insuficiencia renal leve (CL_{CR} 50 – 80 ml/min) resultó en un

ligero aumento del $AUC_{0-6, ss}$ (entre un 1,8 – 30 % más alto) y valores similares de $C_{máx., ss}$ en comparación con los pacientes con función renal normal ($CL_{CR} > 80$ ml/min).

En pacientes con EPOC con insuficiencia renal de moderada a grave ($CL_{CR} < 50$ ml/min), la administración intravenosa de tiotropio resultó en una duplicación de la exposición total ($AUC_{0-4 h}$ un 82 % más alto) y $C_{máx.}$ un 52 % más alto) en comparación con pacientes con EPOC y función renal normal, que fue confirmada por las concentraciones plasmáticas después de la inhalación de polvo seco.

Pacientes con insuficiencia hepática: No se espera que la insuficiencia hepática tenga ninguna influencia importante sobre la farmacocinética de tiotropio. El tiotropio se aclara predominantemente por eliminación renal (un 74 % en los voluntarios jóvenes sanos) y por una fragmentación simple, no enzimática del éster a productos farmacológicamente inactivos.

Pacientes japoneses con EPOC: En ensayos comparativos cruzados, las concentraciones plasmáticas pico medias 10 minutos tras la dosificación en el estadio estacionario fueron del 20 % al 70 % superiores en los pacientes con EPOC japoneses que en los caucásicos tras la inhalación de tiotropio, pero no hubo signos de mayor mortalidad o riesgo cardíaco en los pacientes japoneses en comparación con los pacientes caucásicos. Hay datos farmacocinéticos insuficientes de otras etnias o razas.

Pacientes pediátricos: Ver sección 4.2.

d) Relación (es) farmacocinética/farmacodinamia

No existe relación directa entre la farmacocinética y la farmacodinamia.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Muchos de los efectos observados en los estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad de dosis repetidas y toxicidad para la reproducción podrían explicarse por las propiedades anticolinérgicas del bromuro de tiotropio. En animales normalmente se observó una reducción del consumo de alimentos, inhibición del aumento de peso corporal, sequedad de boca y nariz, reducción del lagrimeo y la salivación, midriasis y aumento de la frecuencia cardíaca. Otros efectos relevantes observados en los estudios de toxicidad de dosis repetidas fueron: irritación leve del tracto respiratorio en ratas y ratones, puesta de manifiesto por aparición de rinitis y cambios en el epitelio de la cavidad nasal y la laringe, y prostatitis junto con depósitos de proteínas y litiasis de la vejiga en ratas.

Los efectos nocivos sobre la gravidez, desarrollo embrional/fetal, parto o desarrollo posnatal únicamente se pudieron demostrar en los niveles de dosis tóxicas para las madres. El bromuro de tiotropio no fue teratogénico en ratas ni conejos. En un estudio general de reproducción y fertilidad en ratas, no hubo ninguna indicación de ningún efecto adverso sobre la fertilidad o el apareamiento de los progenitores tratados o de sus crías a ninguna dosis.

Los cambios respiratorios (irritación) y urogenitales (prostatitis) y la toxicidad sobre la reproducción, fueron observados con la exposición local o sistémica a dosis cinco veces superiores a la dosis terapéutica. Los estudios sobre genotoxicidad y potencial carcinogénico no mostraron un peligro especial para el ser humano.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Contenido de la cápsula:

Lactosa (que contiene proteína de la leche)

Cubierta de la cápsula:

Hipromelosa

Dióxido de titanio (E171)

Tinta negra

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Periodo de validez

2 años

Desechar el NeumoHaler al terminar la medicación contenida en esta caja (durante un máximo de 3 meses).

6.4. Precauciones especiales de conservación

No conservar a temperatura superior a 30 °C.

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Blíster despegable de aluminio/aluminio y PVC.

El NeumoHaler es un dispositivo de inhalación de dosis única, hecho de materiales plásticos (ABS) y acero inoxidable, que está formado por un tapa y un cuerpo de color verde y un botón de color blanco.

Tamaño de envases y dispositivos disponibles:

- Caja de cartón de 30 cápsulas
- Caja de cartón de 60 cápsulas
- Caja de cartón de 90 cápsulas

El dispositivo NeumoHaler está embalado/disponible en cada caja de cartón.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Mylan Pharmaceuticals, S.L.

C/ Plom, 2-4, 5ª planta

08038 - Barcelona
España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

84261

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Junio 2019

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

04/2020

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) (<http://www.aemps.gob.es/>)